

**Vom 2-Methyl-8-oxabicycloketon zum enantiomerenreinen
C29 - C37-Segment im *Spongistatin 1***

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Jens Treu
geboren am 21.04.1967
in Bremervörde**

1997

Referent:	Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent:	Prof. Dr. H. Meyer
Tag der Promotion:	28.11.1997

Abstract

Treu, Jens

Vom 2-Methyl-8-oxabicycloketon zum enantiomerenreinen C29 - C37-Segment im *Spongistatin 1*

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es erstmals das 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on in einer [4+3]-Cycloaddition epimerenrein darzustellen. Eine Cycloaddition von 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon an Furan lieferte diesen Baustein nach der reduktiven Entfernung des Broms aus dem bromierten Cycloaddukt epimerenrein mit äquatorialer Methylgruppe. Eine diastereoselektive Reduktion mit Samariumdiodid zum äquatorialen Alkohol erweiterte die Einsatzmöglichkeiten des 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons in der Naturstoffsynthese. Die Möglichkeiten und Grenzen dieser neu entdeckten Reduktion wurden an unterschiedlich methylierten 8-Oxabicycloketonen aufgezeigt. Viele der untersuchten Ketone konnten ebenfalls in sehr guter Diastereoselektivität zum äquatorialen Alkohol reduziert werden. Diese Alkohole sind ebenfalls wertvolle Bausteine in der Naturstoffsynthese.

Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung des 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons in einer [4+3]-Cycloaddition mit Hilfe von chiralen Borsäureestern, die durch Umsetzung von Triethylborat mit (+)-(R,R)-Hydrobenzoin und (+)-Pinol dargestellt worden sind, waren erfolglos. Die Synthese des C6 - C12-Segments von *Lasonolid A* durch asymmetrische Deprotonierung oder enzymatische Verseifung gelang nicht. Die asymmetrische Deprotonierung der *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und das Abfangen mit Methylcyanoformiat führte aber direkt zum 6,7-Dehydro-8-oxacocain, das erstmals enantiomerenrein dargestellt werden konnte.

Das im ersten Abschnitt dieser Arbeit synthetisierte 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on mit äquatorialer Methylgruppe und die diastereoselektive Reduktion mit SmI_2 wurden für die enantiomerenreine Synthese des C29 - C37-Segments von *Spongistatin 1* verwendet. Die Carbonylfunktion des oxabicyclischen Ketons wurde mit SmI_2 reduziert. Anschließende Benzylierung des Alkohols lieferte den bis *dato* unbekannten äquatorialen Benzylether. Dieser Benzylether wurde einer asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc) $_2$ BH unterworfen. Nach anschließender PCC-Oxidation konnten die beiden regioisomeren Ketone säulenchromatographisch getrennt werden. Auf diese Weise wurden die Ketone enantiomerenrein gewonnen. Eine regiospezifische Baeyer-Villiger-Umlagerung führte zu einem bicyclischen Lacton, das durch saure Methanolyse in ein gemischtes Acetal von hoher optischer Reinheit (93% e.e.) überführt wurde. Dieses Acetal bildete den Ausgangspunkt für die weitere Synthese des C29 - C37-Segments.

Und zwar gelang der regioselektive Aufbau der C29 - C33-Seitenkette mit terminaler Sauerstoffunktionalität *via* LiAlH_4 -Reduktion, Tosylierung, Grignardreaktion mit Allylmagnesiumbromid, Natriumperiodatspaltung und NaBH_4 -Reduktion. Der dadurch generierte Alkohol wurde als Methylether geschützt. Die Reaktion mit Ph_3PHBF_4 zum Wittigsalz komplettierte die asymmetrische Synthese eines voll funktionalisierten, kupplungsfähigen C29-C37-Segments von *Spongistatin 1*.

Abstract

Treu, Jens

From 2-methyl-8-oxabicycloketone to the enantiomerically pure C29 - C37 - segment of *Spongistatin 1*

In the scope of this work it was possible for the first time to generate the 2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in a [4+3]-cycloaddition epimerically pure. A cycloaddition of 1,1,3,3-tetrabromo-2-butanone with furan gave this building block after reductive debromination of the brominated cycloaddition intermediate epimerically pure possessing equatorial methylgroup. A diastereoselective reduction of the carbonyl function with Samarium Diiodide to the equatorial alcohol expands the application of the 2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in natural products synthesis. For scope and limitations of this new type of reduction various different methylated 8-oxabicycloketones were examined. Most of these ketones were also reduced in very good diastereoselectivities to the equatorial alcohol. These alcohols are valuable building blocks in stereoselective natural product synthesis.

Attempts of enantiomerically pure preparation of the 2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in a [4+3]-cycloaddition with assistance of chiral boronic acid esters, which were synthesized by reaction of triethylborate with (+)-(R,R)-Hydrobenzoin and (+)-Pinol, were not successful. The synthesis of the C6 - C12 - segment of *Lasonolide A* employing asymmetric deprotonation or enzymatic saponification was not possible. But the asymmetric deprotonation of the *meso*-prototyp 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one and trapping with methylcyano-formiate led directly to the 6,7-dehydro-8-oxacocain, which was prepared enantiomerically pure for the first time.

The 2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one bearing the equatorial methylgroup, which was synthesized in the first section of this work and the diastereoselective reduction with SmI₂ were used for the enantiomerically pure synthesis of the C29 - C37 - segment of *Spongistatin 1*. The carbonyl function of the oxabicyclic ketone was reduced with SmI₂. Subsequent benzylation of the alcohol produced the so far unknown equatorial benzylether. This benzylether was subjected to an asymmetric hydroboration with (-)-(Ipc)₂BH. After PCC-oxidation the regioisomers could be separated by flash chromatography, yielding the ketones in high enantiomeric excess. A regiospecific Baeyer-Villiger-rearrangement led to a bicyclic lactone, which was converted *via* acid methanolysis into a mixed acetal of high optical purity (93% e.e.), representing the key intermediate for the further synthesis of the C29 - C37 - segment.

Thus the regioselective construction of the C29 - C33 - side chain with a terminal oxygen-functionality *via* LiAlH₄-reduction, tosylation, Grignard reaction with allyl magnesium-bromide, sodium periodate cleavage and NaBH₄-reduction was successful. The product alcohol was protected as a methyl ether. The reaction with Ph₃PBF₄ to the Wittig salt completed the asymmetric synthesis of a completely functionalized C29 - C37 - segment of *Spongistatin 1* available for coupling.

Enantiomerenreine Synthese
C29 - C37-Segment im *Spongistatin 1*
6,7-Dehydro-8-oxacocain

enantiomerically pure synthesis
the C29 - C37 - segment of *Spongistatin 1*
6,7-dehydro-8-oxacocain

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1994 bis Juni 1997 im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die Themenstellung, die freundliche Unterstützung und anregenden Diskussionen während dieser Arbeit sowie das Vertrauen und die Förderung in den letzten Jahren möchte ich mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlich bedanken.

Herrn Professor H. Meyer danke ich für die Übernahme des Koreferats und die ständige Bereitschaft zu kontroversen Diskussionen während der letzten Jahre.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Arbeitsklima. Ein besonderer Dank gilt meinen vielen Laborkollegen der letzten Jahre: Dr. Ira Münnich, Dr. Marc Nowakowski, Dr. Cornelius von Riesen, Hartmut Beck, Hieng Kim und Christian Stark.

Für das Korrekturlesen sei Christa Kopp, Dr. Dietrich Kopp, Ralf Dunkel und Christian Stark herzlich gedankt.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung, insbesondere Dagmar Körtje und Monika Rettstadt, für ihren unermüdlichen Einsatz beim Messen der Spektren. Herrn Dr. E. Hofer danke ich für die Hilfsbereitschaft bei der Lösung spektroskopischer Probleme.

Ein herzliches Dankeschön an Frau Evamaria Mettig für die sehr gute Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung in den letzten Jahren.

Für ihre Unterstützung bei den präparativen Arbeiten möchte ich mich bei folgenden Studenten bedanken: Volker Badock, Nicola Söger, Susann Arndt, Reinhard Janke, Andrea Kohlmann und Dörthe Meyer.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich recht herzlich für die tatkräftige Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig, man muß sie für fertig erklären, wenn man nach Zeit und Umständen das möglichste getan hat.

(Johann Wolfgang von Goethe)

Für Kirsten

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
1.1.	Substituierte Tetrahydropyraneinheiten aus Oxabicycloketonen: Das Oxabicyclenkonzept	1
1.2.	Aufgabenstellung	2
2.	Cycloadditionen	3
2.1.	Die [4+3]-Cycloaddition	3
2.2.	Asymmetrische [4+2]-Cycloadditionen	6
2.3.	Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen	8
2.3.1.	Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Auxiliaren	8
2.3.2.	Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Lewissäuren	11
2.3.3.	Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Borsäureestern	12
3.	Neue chirale Borsäureester in der [4+3]-Cycloaddition	14
3.1.	Synthese der chiralen Borsäureester	14
3.2.	[4+3]-Cycloaddition mit Borsäureester 49 als Lewissäure	16
3.3.	[4+3]-Cycloaddition mit Borsäureester 51 als Lewissäure	17
4.	Asymmetrische Synthese von THP-Einheiten in marinen Naturstoffen	18
4.1.	Marine Naturstoffe als Quelle biologisch aktiver Verbindungen	18
4.2.	<i>Lasonolid A</i> als Syntheseziel	19
4.2.1.	Vorkommen, Struktur und biologische Wirkung	19
4.2.2.	Asymmetrische Synthese der C18 - C24-Tetrahydropyraneinheit von <i>Lasonolid A</i>	20
4.3.	Die C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von <i>Lasonolid A</i> als Syntheseziel	21
4.3.1.	Retrosynthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit	21
4.3.2.	Analyse der Retrosynthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit	21
4.4.	Epimerenreine Darstellung von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]- oct-6-en-3-on	22
4.5.	Reduktion von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on Systemen	25
4.5.1.	Diastereoselektive Reduktion von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on Systemen mit Samariumdiodid	25
4.5.2.	Charakterisierung der äquatorialen und axialen Alkohole	30
4.5.3.	Diskussion der Ergebnisse	32
4.5.4.	Zusammenfassung und Bewertung der diastereoselektiven Reduktion	33
4.6.	Vorversuche zur Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von <i>Lasonolid A</i>	34
4.7.	Asymmetrische Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit	34
4.7.1.	Racematspaltung	34
4.7.2.	Versuch der asymmetrischen Synthese der C6 - C12-Tetrahydro- pyraneinheit durch enantioselektive Deprotonierung	35
4.7.2.1.	Methyliodid als Elektrophil	35
4.7.2.2.	Methylcyanoformiat als Elektrophil	40

4.7.3.	Versuch der asymmetrischen Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyran- einheit durch enzymatische Verseifung	45
5.	Oxacocain, das Oxaanalogon des Cocains	53
5.1.	Racemische Synthese des Oxacocains von T.-H. Chan	55
5.2.	Asymmetrische Synthese des 6,7-Dehydro-8-oxacocains	56
5.3.	Fazit aus der enantiomerenreinen Synthese des 6,7-Dehydro-8- oxacocains	58
6.	Die Spongistatine als Syntheseziel	59
6.1.	Vorkommen und Struktur	60
6.2.	Biologische Aktivität und Wirkungsweise als Cytostatikum	61
6.3.	Bislang veröffentlichte Synthesen zu Fragmenten des <i>Spongistatin 1</i>	65
6.4.	Das C29 - C51-Fragment des <i>Spongistatin1</i> als Syntheseziel	69
6.4.1.	Retrosynthetische Analyse der südlichen Hälfte des <i>Spongistatin 1</i>	69
6.4.2.	Synthesestrategie: Asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und saure Methano- lyse zur asymmetrischen Synthese des C29 - C37- Fragments von <i>Spongistatin 1</i> am Modellsystem	72
6.4.3.	Zugang zu enantiomerenreinen Tetrahydropyran-einheiten durch asym- metrische Hydroborierung	73
6.4.4.	Asymmetrische Hydroborierung mit (+) oder (-)-(Ipc) ₂ BH	74
6.4.5.	Asymmetrische Hydroborierung mit (-)-(Ipc) ₂ BH am Modell-Bicyclo- alkohol 2ax	74
6.4.6.	Spaltung des Modellactons durch saure Methanolyse	77
6.4.7.	Fazit der asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc) ₂ BH	78
6.5.	Asymmetrische Synthese des C29 - C37-Segments von <i>Spongistatin 1</i>	79
6.5.1.	Reaktionssequenz: Asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und saure Methanolyse	79
6.5.2.	Homologisierung um zwei C-Atome	84
6.5.3.	Zwei C-Homologisierung mit terminaler Sauerstofffunktionalität	85
6.5.4.	Synthese eines kupplungsfähigen C29 - C37-Bausteins von <i>Spongistatin 1</i>	88
7.	Zusammenfassung und Ausblick	90
II.	Experimenteller Teil	
1.	Allgemeine Bemerkungen	93
2.	Arbeitsvorschriften und spektroskopische Daten	94
2.1.	Verzeichnis der exemplarischen Arbeitsvorschriften	94
2.2.	Beschreibung der Versuche	95
2.2.1.	Versuche zu Kapitel 3.	95
2.2.2.	Versuche zu Kapitel 4.	101
2.2.3.	Versuche zu Kapitel 5.	140
2.2.4.	Versuche zu Kapitel 6.	145
III.	Lebenslauf	
	Veröffentlichung	

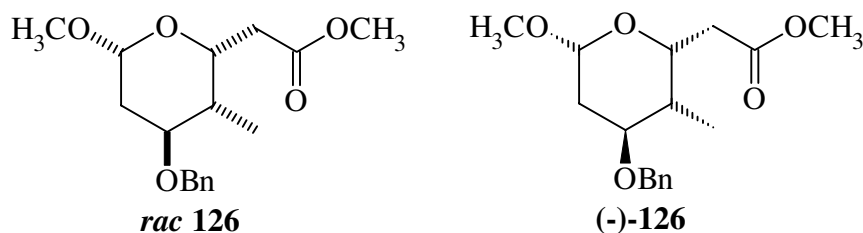
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Akronyme

abs.	absolut
Ac	Acetyl
APT	Attached Proton Test
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
ⁱ Bu	<i>iso</i> -Butyl
Bu'	tertiär-Butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
kat.	katalytisch
camph.	Camphansäure
C,H-COSY	zweidimensionales ¹³ C- ¹ H-NMR-Spektrum
d	Tage(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DBU	1,8 - Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dest.	Destilliert
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
4-DMAP	4-N, N - Dimethylaminopyridin
DMF	N, N - Dimethylformamid
e.e.	Enantiomerenüberschuß
eq.	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
FAB	Fast Atom Bombardment
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
H,H-COSY	zweidimensionales ¹ H- ¹ H-NMR-Spektrum
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Hz	Hertz
(Ipc) ₂ BH	Diisopinocampheylboran
IR	Infrarotspektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Lsg.	Lösung
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
MMX	Molecular Mechanics
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie

NOE	Nuclear Overhauser Effect
o.n.	über Nacht
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether, Siedepunkt < 70°C
Ph	Phenyl
<i>p</i> -TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
rt	Retentionszeit
SET	Single Electron Transfer
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBDMS	tertiär-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tertiär-Butyldiphenylsilyl
TBDMSOTf	tertiär-Butyldimethylsilyltriflat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	N,N - Tetramethylethylendiamin

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Schemen der vorliegenden Arbeit folgt der Konvention nach H. Maehr (H. Maehr; *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114): Verstärkte oder unterbrochene **Linien** werden zur Kennzeichnung racemischer Verbindungen verwendet. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende **Keile** unter Angabe der absoluten Stereochemie gekennzeichnet.



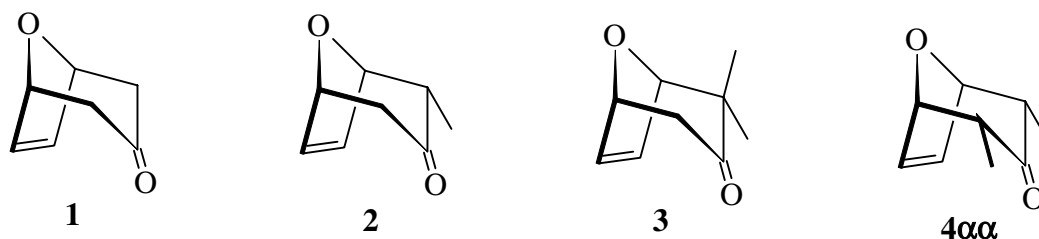
Weiterhin werden racemische Verbindungen mit einfachen Zahlen (z. B. **126**) numeriert; in Ausnahmefällen, um Verwechslungen vorzubeugen, werden Racemate auch mit dem Präfix **rac** versehen. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch die Kombination von gemessenem Drehsinn und ihrer Numerierung kenntlich gemacht (z.B. **(-)-126**).

Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1. Substituierte Tetrahydropyraneinheiten aus Oxabicycloketonen: Das Oxabicyclenkonzept

Für die Synthese von substituierten THP-Einheiten ist im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann ein neues Konzept ausgearbeitet worden. Seit langem ist das synthetische Potential der [4+3]-Cycloaddition bekannt. Dabei liefert die Reaktion von Oxyallylkationen mit cyclischen Dienen bicyclische Ketone. Besonders die Cycloaddukte des Furans sind von großem Interesse. Sie eröffnen den Zugang zu dem 8-Oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-on-System^{1,2}(Schema 1).

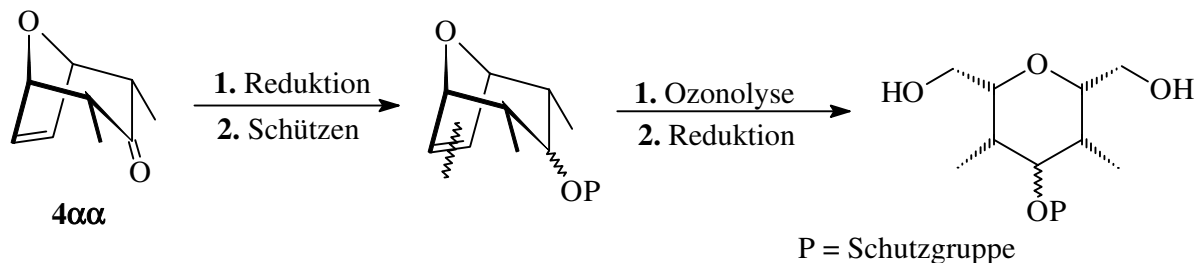


Schema 1

Diese Oxabicyclen zeichnen sich, wie schon frühere Arbeiten gezeigt haben, durch hohe synthetische Flexibilität aus und lassen sich selektiv funktionalisieren^{1,3}.

Sie dienen in vielen Synthesen als Ausgangspunkt. Bicyclus **3** wurde in der racemischen Synthese des Pederins von J. Meinwald *et al.*² eingesetzt. **4αα** setzten J. D. White *et al.*³ in Arbeiten zur Darstellung von Nonactinsäure bzw. Nonactin ein, A. V. Rama Rao *et al.* in der racemischen Synthese des C₂₁-C₂₇-Segments von Rifamycin-S⁴. Das Bicycloketon **1** fand als wohlfeiles Startmaterial in der Synthese des Thromboxan-B₂-Analogons von M. F. Ansell *et al.* und in zahlreichen Arbeiten zu C-Nukleosiden⁵ Verwendung. Neuere Ergebnisse bezüglich der regio- und diastereoselektiven Funktionalisierungen⁶ haben den Nutzen der Bicyclen weiter erhöht.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde ein neues Konzept erarbeitet: Spaltet man in 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen die Doppelbindung, so gelangt man zu substituierten THP-Einheiten mit potentiell hoher oder vollständiger Stereokontrolle.



Schema 2

¹ T. Beer Dissertation, Universität Hannover **1994**

² J. Meinwald *Pure & Appl. Chem.* **1979**, 49, 1275

³ M. J. Arco; H. Trammell; J. D. White *J. Org. Chem.* **1975**, 41, 2075

⁴ A. V. Rama Rao; J. S. Yadav; V. Vidyasagar *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 55

⁵ T. Sato; Y. Hayakawa; R. Noyori *Bull. Chem. Soc. Japan* **1984**, 57, 2515

⁶ a) J. R. Reineke; H. M. R. Hoffmann *Chemistry. A European Journal* **1995**, 1, 368; b) H. Kim Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**; c) I. Rose Dissertation, Universität Hannover **1997**

1.2. Aufgabenstellung

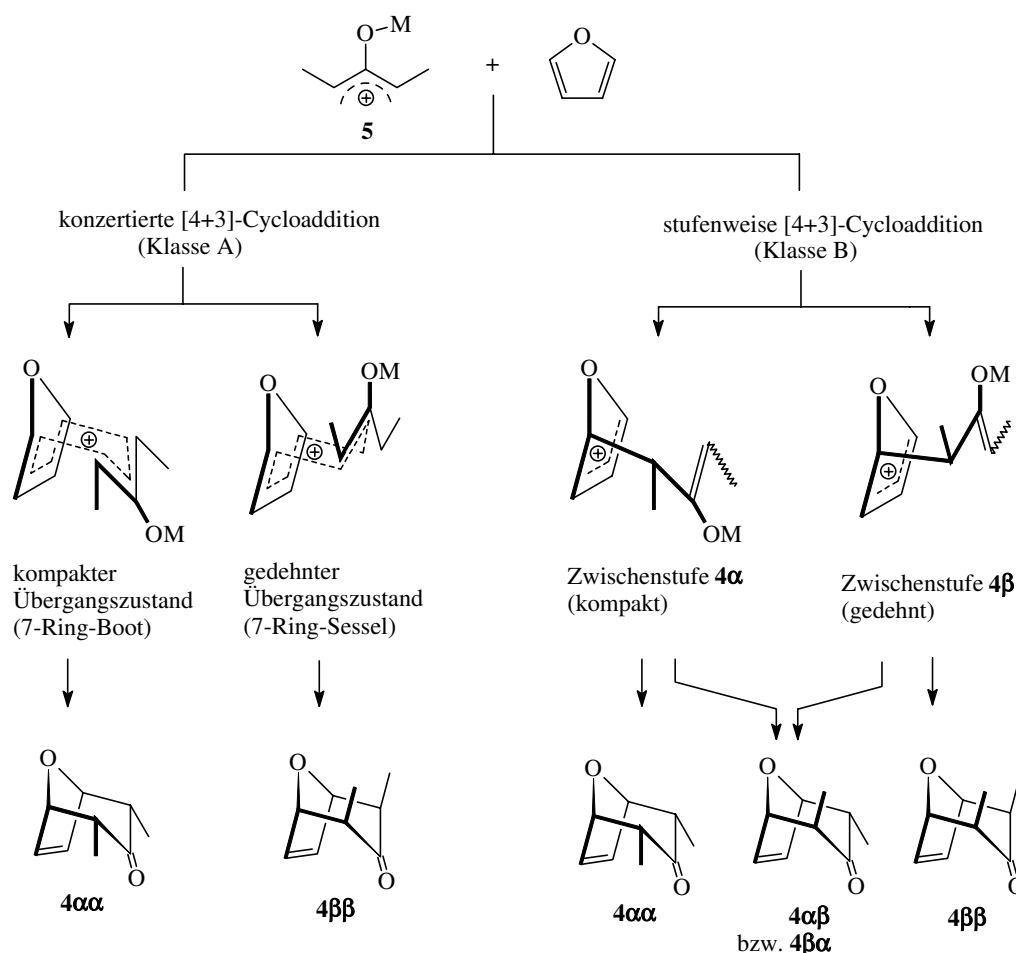
Im Rahmen der im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann angestrebten Totalsynthesen von marinen Naturstoffen galt es, das Oxabicyclenkonzept weiter auszuarbeiten.

Am Anfang stand die Frage, ob es möglich ist, bei der [4+3]-Cycloaddition mit Hilfe von chiralen Lewissäuren, eine asymmetrische Lenkung zu erzielen. Danach sollten weitere di- und enantioselektive Funktionalisierungen am bicyclischen Keton untersucht werden. Zunächst war dabei eine diastereoselektive Reduktion der Ketofunktion von besonderem Interesse. Danach galt es, die bei einer Spaltung der olefinischen Brücke auftretenden Differenzierungsprobleme zu lösen. Ziel dieser Untersuchungen war die Synthese enantiomerenreiner, unsymmetrisch substituierter Tetrahydropyranbausteine. Die Ergebnisse sollten in der asymmetrischen Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A* und des C29 - C37-Segments von *Spongistatin 1* angewendet werden.

2. Cycloadditionen

2.1. Die [4+3]-Cycloaddition

Cycloadditionen in der organischen Synthese besitzen den Reiz, daß in einem Reaktionsschritt mehrere Zentren stereochemisch eindeutig aufgebaut werden. Dabei werden zwei neue σ -Bindungen geknüpft, und es können so maximal vier Stereozentren definiert konfiguriert entstehen. Während der synthetische Nutzen der Diels-Alder-Reaktion bereits früh erkannt wurde, blieb das synthetische Potential der iso- π -elektronischen [4+3]-Cycloaddition lange Zeit ungenutzt. Bei der [4+3]-Cycloaddition⁷ reagiert ein Oxyallylkation **5** als elektrophile ($2\pi3C$)-Komponente mit einem konjugierten Dien, das die nukleophile ($4\pi4C$)-Komponente darstellt. Von besonderem synthetischen Nutzen sind Cycloadditionen an Furan, die den Zugang zu dem 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-System⁸ eröffnen. Die [4+3]-Cycloaddition verläuft entweder konzertiert oder schrittweise^{1,9,10}:



Schema 3: Übergangszustände der [4+3]-Cycloaddition

⁷ Umfassende Übersicht zu [4+3]-Cycloadditionen: a) H. M. R. Hoffmann *Angew. Chem.* **1973**, 85, 877; b) R. Noyori; Y. Hayakawa *Org. Reactions* **1983**, 29, 163; c) H. M. R. Hoffmann *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 29-48

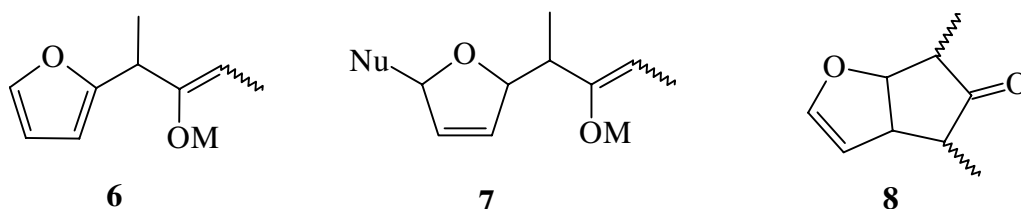
⁸ a) H. M. R. Hoffmann; K. E. Clemens; R. H. Smithers *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3940; b) H. M. R. Hoffmann; M. N. Iqbal *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4487; c) Y. Hayakawa; M. Sakai; R. Noyori *Chem. Lett.* **1975**, 509; d) R. Noyori et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1765; e) M. R. Ashcroft; H. M. R. Hoffmann *Org. Synth. Coll. Vol. 6* **1988**, 512

⁹ a) I. Stohrer Dissertation, Universität Hannover **1992**; b) M. Nowakowski Dissertation, Universität Hannover **1995**

¹⁰ J. Mann *Tetrahedron* **1986**, 42, 4611

Für ein Oxyallylkation **5** kann die thermodynamisch bevorzugte W-Konfiguration angenommen werden. Reagiert das Oxyallylkation in einer konzertierten Reaktion (Klasse A) mit dem Furan, so sind maximal zwei Reaktionsprodukte möglich. Wird ein kompakter Übergangszustand durchlaufen, entsteht das Produkt **4 $\alpha\alpha$** . **4 $\beta\beta$** ist das Reaktionsprodukt des gedehnten Übergangszustandes. Oxyallylkationen mit geringer Elektrophilie ($M = \text{Na}, \text{Li}$) reagieren bevorzugt über den kompakten Übergangszustand unter Bildung des diäquatorialen Epimeren **4 $\alpha\alpha$** , wohingegen Oxyallylkationen hoher Elektrophilie ($M = \text{Fe(L)}_n, \text{SiMe}_3$) über den gedehnten Übergangszustand das diaxiale Epimer vom Typ **4 $\beta\beta$** liefern.

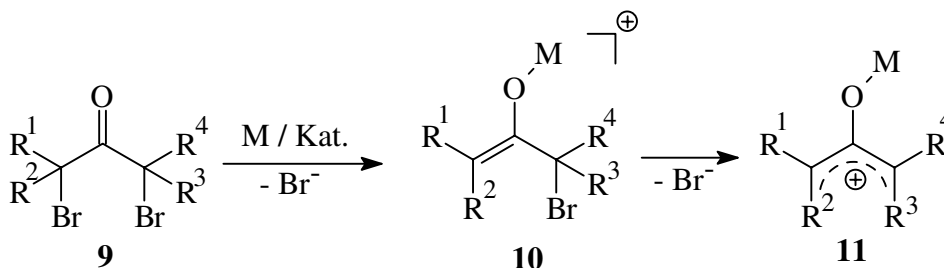
Verläuft die Cycloaddition schrittweise (Klasse B), so bilden sich vier Stereoisomere **4 $\alpha\alpha$** , **4 $\beta\beta$** sowie **4 $\alpha\beta$** und **4 $\beta\alpha$** . Aufgrund des Durchlaufens der Zwischenstufen **4 α** und **4 β** , in denen das Oxyallylkation seine W-Konformation verloren hat, wird dieses Ergebnis verständlich. Die Zwischenstufen **4 α** und **4 β** reagieren nicht zwangsläufig zu den [4+3]-Cycloaddukten. Sie können durch den Verlust eines Protons oder durch den Angriff eines Nucleophils (intra- oder intermolekular) alternative Reaktionsprodukte (**6, 7, 8**) der Klasse C ergeben.



Schema 4: Reaktionsprodukte der Klasse C

Furan bevorzugt im allgemeinen eher den kompakten Übergangszustand. Aber mit zunehmender Elektrophilie des Diens (größer werdende HOMO-LUMO-Lücke von 2 π - und 4 π -Komponente) steigt die Tendenz zu einem schrittweisen Reaktionsablauf. Deshalb ist exaktes Tuning der beiden Reaktionspartner und der Lewisäure nötig, um das gewünschte Cycloadditionsprodukt zu erhalten.

Für die Erzeugung von Oxyallylkationen sind zahlreiche Möglichkeiten entwickelt worden, von denen hier nur einige kurz erwähnt werden sollen¹.



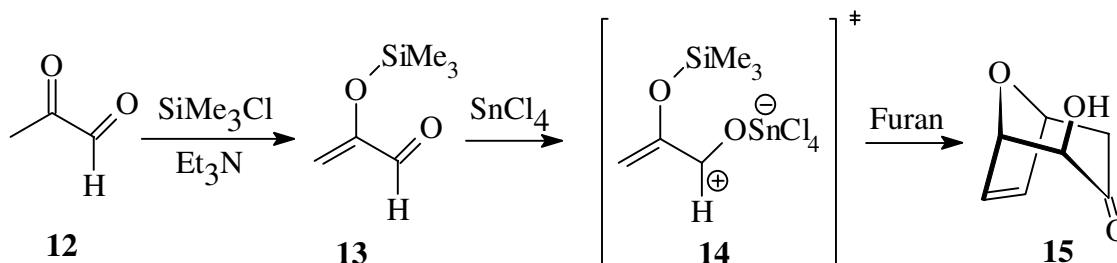
Schema 5

Es werden vor allem α,α' -halogenierte Ketone **9** eingesetzt, die unter Lewisäure-Katalyse in die reaktiven Oxyallylkationen überführt werden können. Im Verlauf der Reaktion kommt es zu einer reduktiven Dehalogenierung. Als Reduktionsmittel können verschiedene Übergangsmetalle **M** eingesetzt werden. Es haben sich bestimmte Kombinationen von Metall und Lewisäure bewährt. Häufig verwendete Kombinationen sind Zn/B(OEt)_3 NaI/Cu ,

Zn/CuCl mit und ohne SiMe_3Cl sowie $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ ¹¹. Auch die baseninduzierte Dehalogenierung von α -Chlorketonen¹² findet für die Erzeugung von Oxyallylkationen Verwendung.

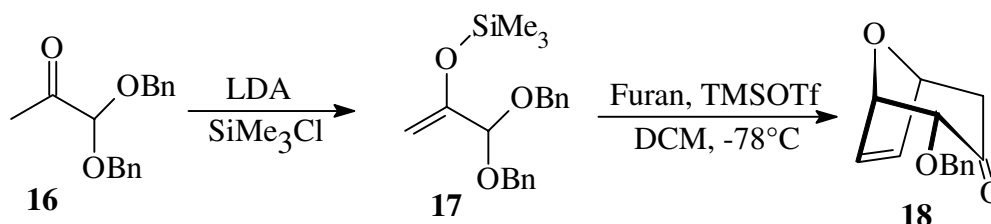
In jüngster Zeit sind auch Systeme bekanntgeworden, die eine Generierung von Oxyallylkationen aus nichthalogenierten Verbindungen erlauben.

α -Silyloxy- α,β -ungesättigte Aldehyde¹³ **13** ergeben unter Lewissäure-Katalyse das Oxyallylkation **14**, das dann mit der 4π -Komponente umgesetzt werden kann.



Schema 6

Die Instabilität des α -Ketoaldehydes **12** stellt allerdings einen erheblichen Nachteil dar. Darum sei hier als letzte Möglichkeit zur Generierung von Oxyallylkationen die Lewissäure-Induzierte Deprotonierung von α -Ketoacetalen¹⁴ genannt.



Schema 7

Alle bis jetzt vorgestellten [4+3]-Cycloadditionen führen zu meso- oder racemischen Cycloaddukten, wodurch der Vorteil der Bildung vier neuer Stereozentren teilweise wieder verlorenght. Darum wird im folgenden Abschnitt auf die Möglichkeiten zur asymmetrischen Lenkung der [4+3]-Cycloaddition eingegangen. Diese Lenkung sollte zu enantiomerenreinen Oxabicycloketonen führen, deren Darstellung das Ziel dieser Arbeit war.

¹¹ R. Noyori *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1759

¹² R. Herter; B. Föhlisch *Synthesis* **1982**, 976

¹³ T. Sasaki; Y. Ishibashi; M. Ohno *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1693

¹⁴ a) D. H. Murray; K. F. Albizati *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109; b) U. Eggert unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover **1995**; c) C. Stark Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**; d) S. Pierau Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**

2.2. Asymmetrische [4+2]-Cycloadditionsreaktionen

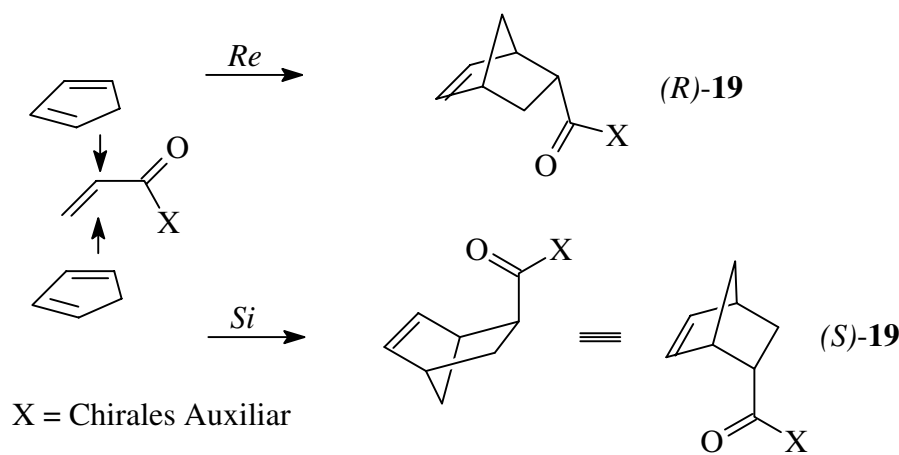
In der Naturstoffsynthese kommt der asymmetrischen Synthese eine zentrale Bedeutung zu, denn meist ist nur ein Enantiomer physiologisch wirksam.

Wie bereits erwähnt, kommt dabei den Cycloadditionen eine besondere Bedeutung zu, weil prinzipiell vier chirale Zentren in einem Reaktionsschritt aufgebaut werden können.

Die asymmetrische Diels-Alder Reaktion ist seit langer Zeit bekannt. Sie kann auf zwei Arten erfolgen:

1. Chirale Auxiliare

Eine der beiden Reaktionskomponenten enthält eine chirale Gruppierung, die dafür sorgt, daß im Verlauf der Reaktion eine der enantiotopen Seiten besser zugänglich ist.



Schema 8

Setzt man eine vollständige endo-Selektivität voraus, so ist die Bildung nur eines Enantiomeren bevorzugt. Diese asymmetrischen Lenkungen sind schon seit den 60er Jahren bekannt¹⁵. W. Oppolzer *et al.* konnten mit chiralen Alkoholen¹⁶ ausgezeichnete Enantioselektivitäten erreichen. Auch andere chirale Auxiliare, z. B. vom (+)-Campher abgeleitet¹⁷, kamen zum Einsatz. Allen diesen asymmetrischen Cycloadditionen ist zu eigen, daß die chirale Hilfsgruppe im Produkt noch enthalten ist und gegebenenfalls entfernt werden muß.

2. Chirale Katalysatoren

Im zweiten Fall sind beide Komponenten achiral. Die enantiofaciale Differenzierung wird während der Reaktion mit Hilfe eines chiralen Katalysators (chiraler Lewisäure-Katalysator) erreicht. In einem der Cycloaddition vorgelagerten Schritt reagiert der chirale Katalysator mit einer der beiden Komponenten und induziert so eine asymmetrische Cycloaddition. In einem nachfolgenden Schritt wird er wieder abgespalten. Als Beispiel seien die von Danishefsky *et al.* durchgeführten Cycloadditionsreaktionen unter $\text{Eu}(\text{fod})_3$ - bzw. $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ -Katalyse genannt¹⁸.

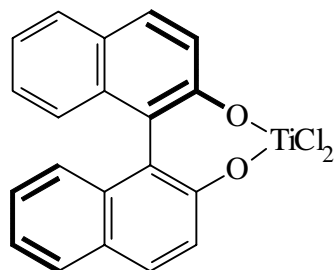
¹⁵ J. Sauer; J. Kredel *Tetrahedron Lett.* **1966**, 22, 6359

¹⁶ W. Oppolzer; M. Kurth; D. Reichlin; C. Chapuis; M. Mohnhaupt; F. Moffat *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2802; W. Oppolzer; C. Chapuis; M. J. Kelly *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2358

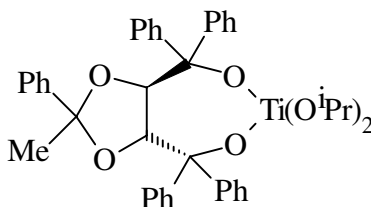
¹⁷ W. Oppolzer *Angew. Chem.* **1984**, 96, 840

¹⁸ M. Bednarski; C. Maring; S. Danishefsky *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3451

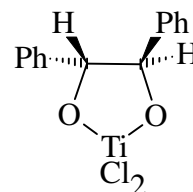
In jüngerer Zeit konnten die Enantioselektivitäten durch Verwendung von Aluminium- und Titan-Katalysatoren auf der Basis von chiralen Diolen (z. B. BINOL, TADDOL¹⁹ und (*R,R*)-1,2-Diphenylethandiol²⁰) deutlich gesteigert werden. Schema 9 zeigt einige Titan-Katalysatoren.



BINOL-Kat.



TADDOL-Kat.



1,2-Diphenylethandiol-Kat.

Schema 9

Diese chiralen Katalysatoren lassen sich teilweise auch *in situ* generieren²¹. Allgemein läßt sich sagen, daß die enantioselektive Synthese in der [4+2]-Cycloaddition schon sehr weit fortgeschritten ist. In der isoelektronischen [4+3]-Cycloaddition sind hingegen erst wenige Beispiele bekannt. Auf diese Beispiele wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen.

¹⁹ K. Narasaka; H. Tanaka; F. Kanai *F. Bull. Jap.* **1991**, 64, 387

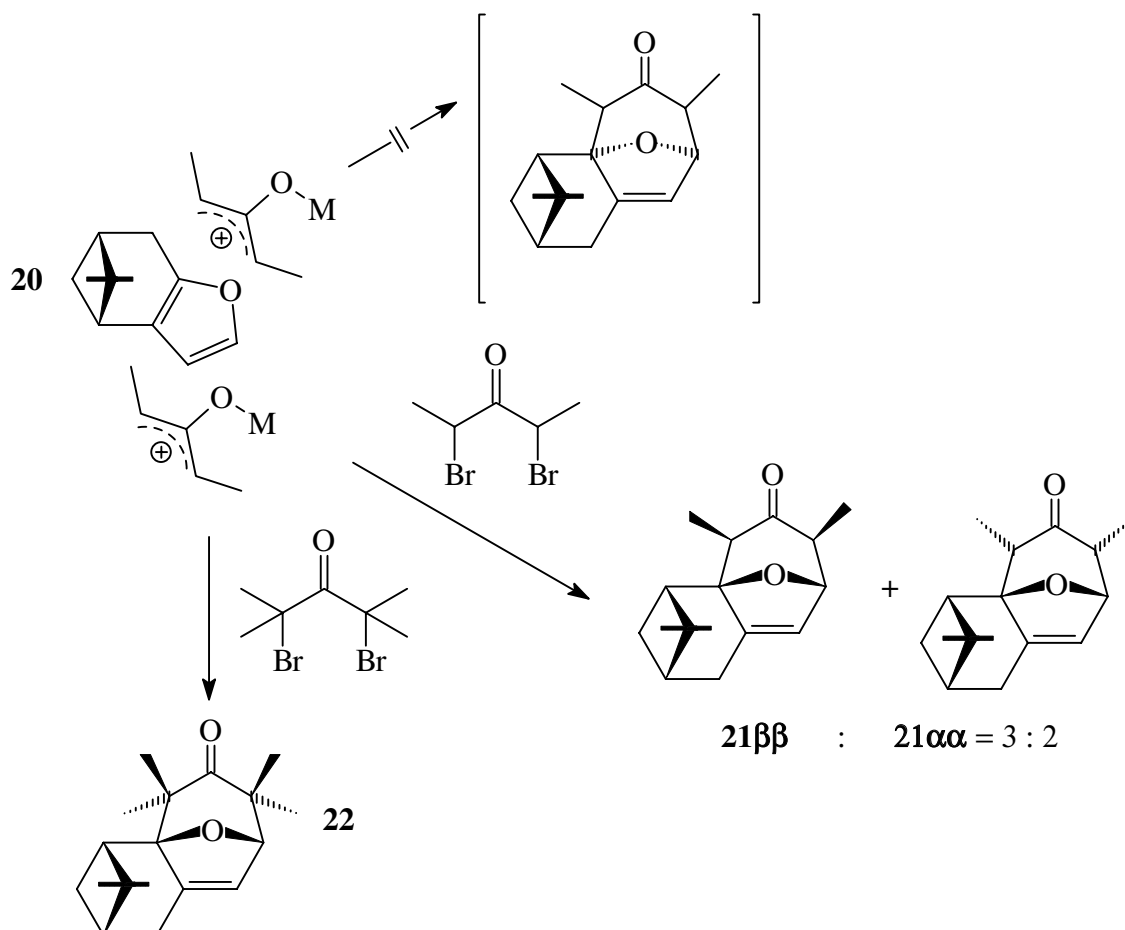
²⁰ P. N. Devine; T. Oh *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 396

²¹ K. Hattori; H. Yamamoto *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3264

2.3. Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen

2.3.1. Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Auxiliaren

Auch bei der [4+3]-Cycloaddition sind prinzipiell beide Möglichkeiten (chirale Auxiliare, chirale Katalysatoren) zur Einführung der Asymmetrie denkbar. Eine erste Seitendifferenzierung der 4 π -Komponente gelang A. Köver mit Hilfe des Pinofurans **20**²².



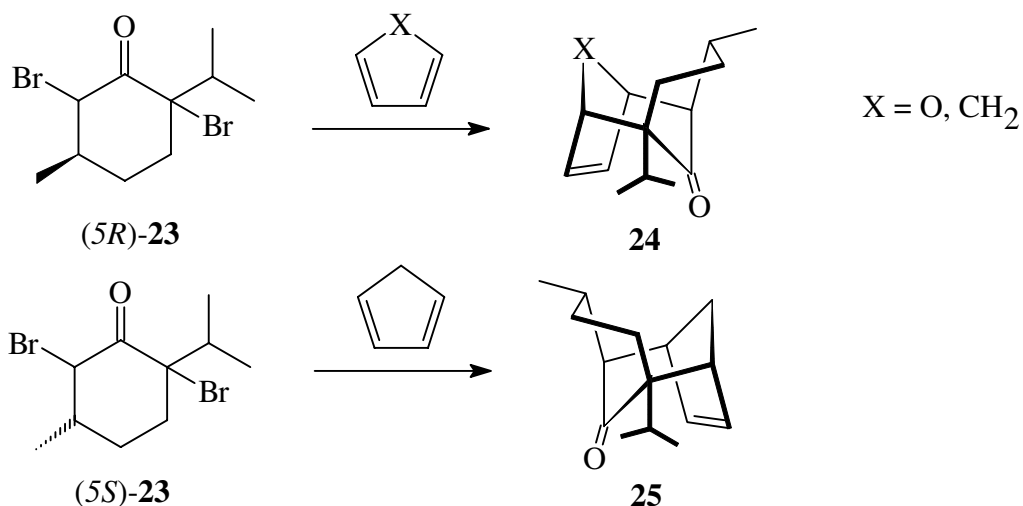
Schema 10

Die Addition verläuft π -facial-selektiv. Der Angriff erfolgt ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten Seite *anti* zur Dimethylmethanobrücke.

Ein weiteres Beispiel ist die [4+3]-Cycloaddition des 5*R*- bzw. 5*S*-Menthonderivates **23** an Furan oder Cyclopentadien, die von D. Wagner durchgeführt worden ist²³ (Schema 11).

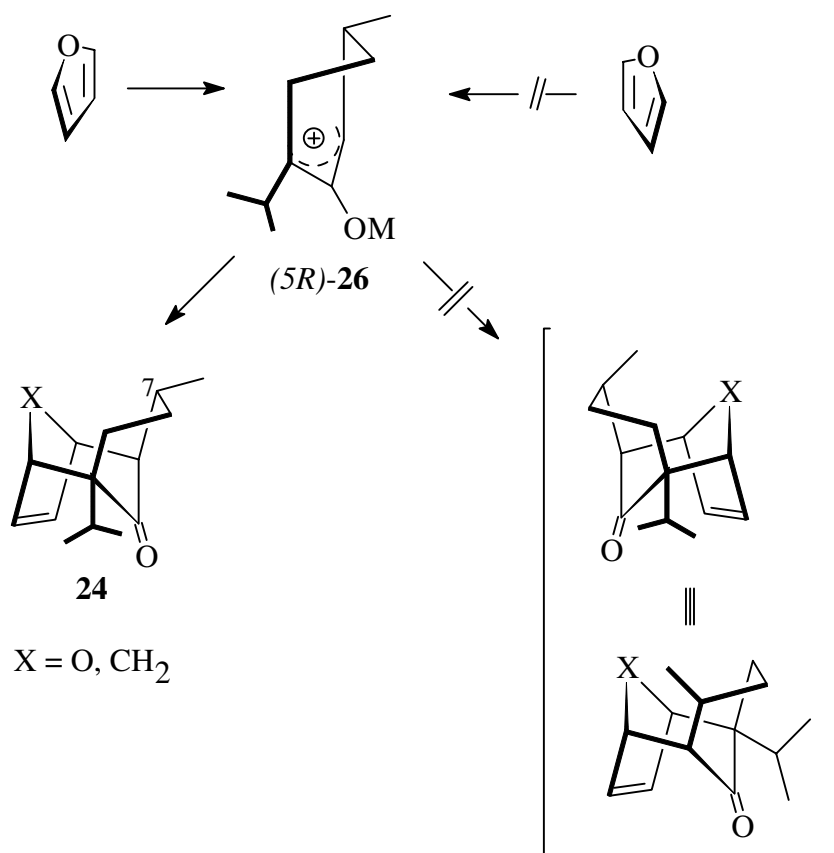
²² A. Köver; H. M. R. Hoffmann *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831

²³ H. M. R. Hoffmann; D. Wagner; R. Wartchow *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2131



Schema 11

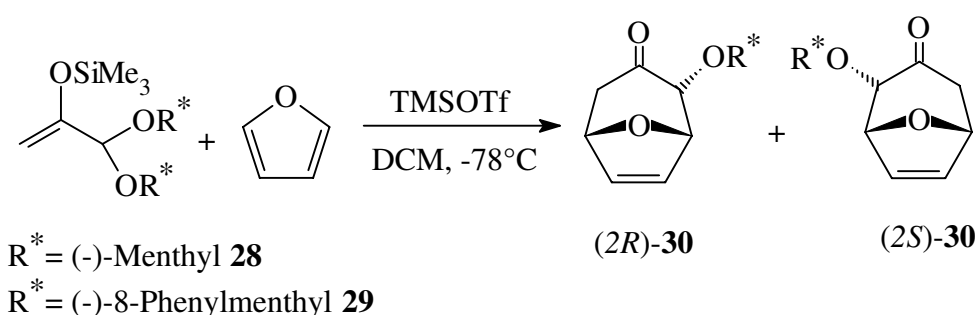
Bei diesen Cycloadditionen entstanden nur die tricyclischen Produkte, in denen die Methylgruppe an C-7 eine *exo*-Konfiguration relativ zum tricyclischen Gerüst einnimmt. Auch in diesem Beispiel ist der Angriff der 4 π -Komponente nur von einer Seite möglich (Schema 12).



Schema 12

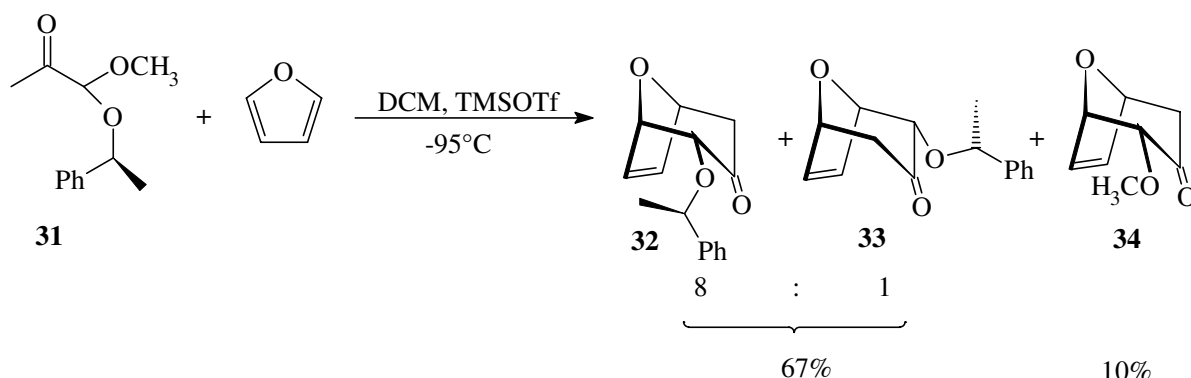
Auch in jüngeren Arbeiten, die sich mit der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition beschäftigen ist das Auxiliar entweder über eine C-C- σ - oder C-N- σ -Bindung mit dem bicyclischen Reaktionsprodukt verbunden²⁴, oder es werden nur bescheidene chemische Ausbeuten bzw. Diastereoselektivitäten erreicht²⁵. Eine [4+3]-Cycloaddition von (-)-Menthylfuran an das Oxyallylkation des 3-Pentanons, die von M. Nowakowski untersucht worden ist^{9b}, ergab leider keine asymmetrische Lenkung. Allen diesen Beispielen gemein ist die oben schon erwähnte feste Bindung des Produktes an das Auxiliar. Die chirale Hilfsgruppe läßt sich nur schwer entfernen.

Es konnte aber trotzdem gezeigt werden, daß eine asymmetrische Induktion in der [4+3]-Cycloaddition möglich ist. Darum wurden im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann weitere Systeme in einer [4+3]-Cycloaddition untersucht. Dabei kamen α -alkoxysubstituierte Enoether^{14b,c,d} (**28** und **29**) als 2 Elektronen/3 Zentren Komponenten zum Einsatz. In den Enoethern **28** und **29** ist das Acetal (-OR*)₂ mit chiralen Alkoholen gebildet worden. (-)-Menthol-(**28**) und (-)-Phenylmentholacetale **29** lieferten vielversprechende Diastereomerenüberschüsse von 33% bzw. 68%^{14b}.



Schema 13

Diese Ergebnisse wurden von C. Stark^{14c} aufgegriffen und genauer untersucht. Die Cycloaddition mit dem enantiomerenreinen, gemischten Acetal des (*S*)-1-Phenylethanol **31** führten zu ausgezeichneten Diastereomerenüberschüssen von 78% d.e.. Nach Trennung der Diastereomere wurden Enantiomerenüberschüsse von > 95 % e.e. erreicht²⁶.



Schema 14

²⁴ M. Lautens; R. Aspiotis; J. Colucci *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930; M. A. Walters; H. R. Arcand *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478

²⁵ M. Harmata; D. E. Jones *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578; A. S. Kende; H. Huang *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353

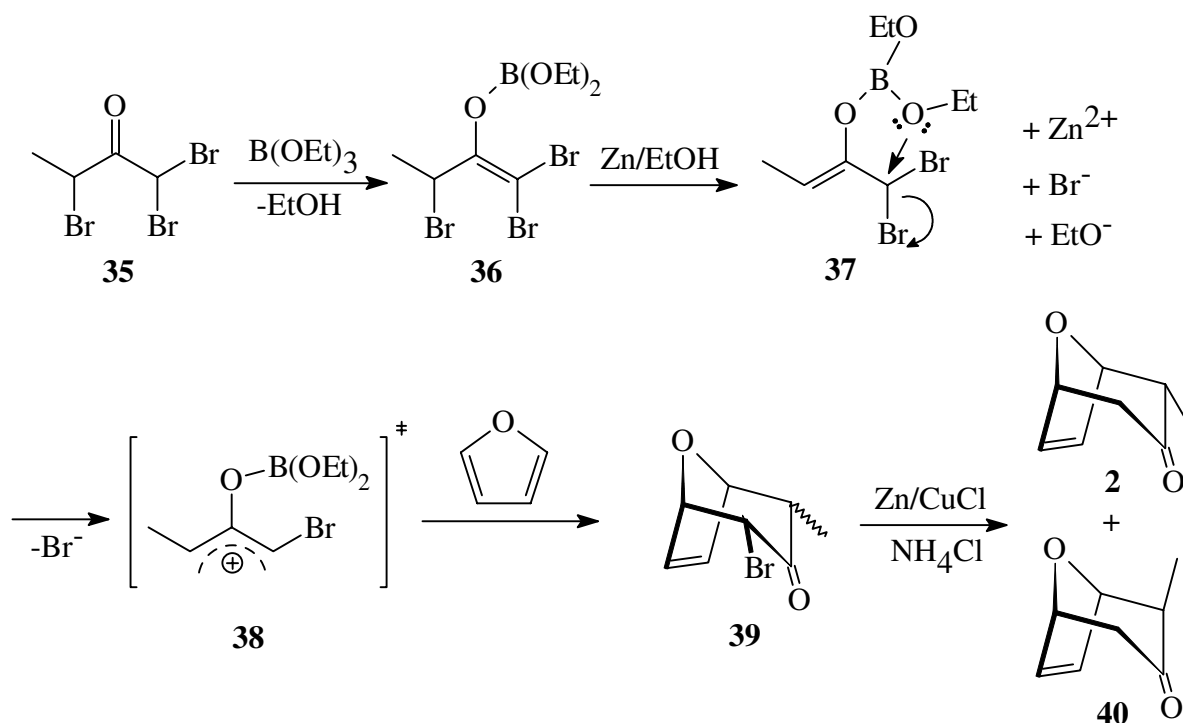
²⁶ C. Stark Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**

Mit dieser Reaktion ist es erstmals gelungen, eine [4+3]-Cycloaddition mit guten chemischen Ausbeuten und guten Diastereoselektivitäten durchzuführen, bei der das chirale Auxiliar nicht durch eine C-C-Bindung mit dem bicyclischen System verbunden ist. Dadurch besteht jetzt prinzipiell die Möglichkeit, das Bicycloketon gezielt zu funktionalisieren, das chirale Auxiliar vom Bicyclus abzuspalten und so zu enantiomerenreinen Oxabicyclen zu gelangen.

2.3.2. Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Lewissäuren

Bislang sind zu den [4+3]-Cycloadditionen, in denen ein chiraler Katalysator Verwendung findet, noch keine Publikationen bekannt. Darum wurde von D. Wagner²⁷ versucht, mit Hilfe von chiralen Borsäureestern eine asymmetrische Induktion zu erzielen.

Diesem Ansatz liegt folgender spekulativer Reaktionsablauf der [4+3]-Cycloaddition mit Zink/Triethylborat zugrunde^{8b}:



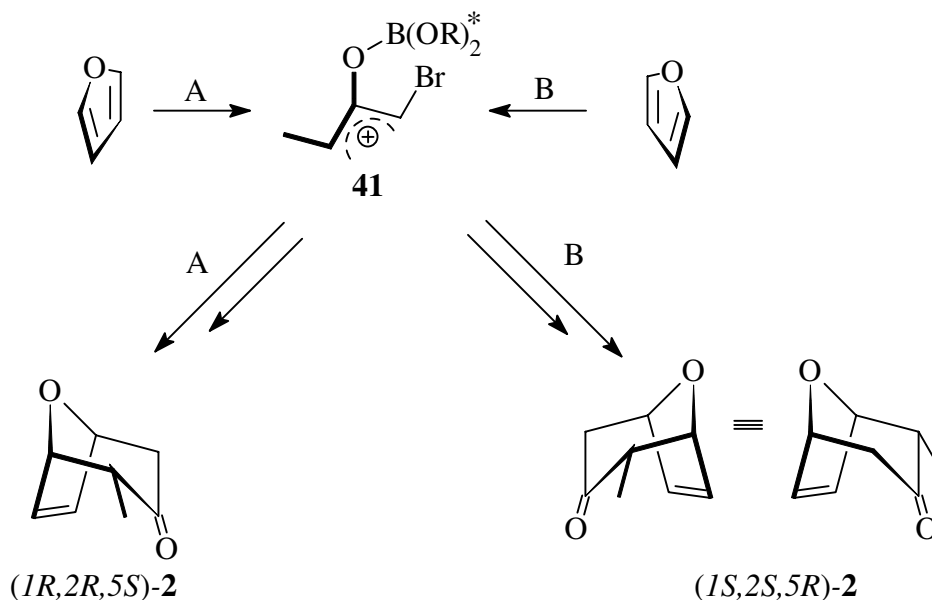
Schema 15

Im ersten Reaktionsschritt enolisiert das Tribromketon **35** unter Verlust eines Protons und bildet mit dem Triethylborat das Borenolat **36**. Im zweiten Schritt wird ein Bromidion reaktiv entfernt und das Carbanion durch Ethanol reprotoniert. Im Borenolat **37** kann ein Borat-Sauerstoffatom nucleophil die Abspaltung eines Bromidions unterstützen. Das resultierende Oxyallylkation **38** kann nun in einer [4+3]-Cycloaddition mit Furan abgefangen werden. Man erhält ein bromiertes Cycloaddukt **39**, das in einer weiteren Reaktion mit Zn/CuCl und NH_4Cl reaktiv debromiert werden kann. Dabei entstehen die Oxabicycloketone **2** und **40**. Diese beiden Oxabicycloketone lassen sich allerdings säulenchromatographisch nicht trennen! Darum erhält man ein Epimerengemisch, in dem die Methylgruppe sowohl axial als auch äquatorial angeordnet ist. Darüberhinaus werden **2** und **40** als Racemat gebildet. Bei der Reaktion entstehen unter Berücksichtigung der Enantiomere also vier Stereoisomere.

²⁷ D. Wagner Dissertation, Universität Hannover 1989

2.3.3. Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Borsäureestern

Der Ansatzpunkt zur enantiofacialen Differenzierung ist das Oxyallylkation **41**. Wie bereits erwähnt kann die Annäherung der Dienkomponente aus zwei Richtungen erfolgen:

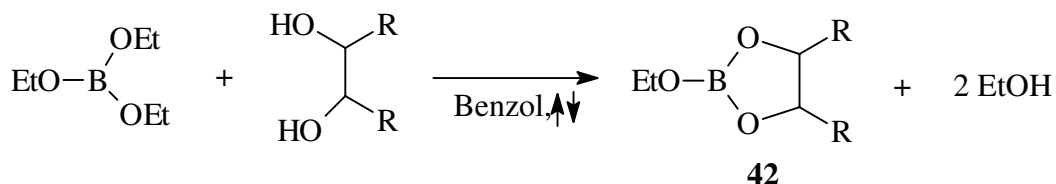


Schema 16

Verwendet man anstelle eines achiralen Borsäureesters, wie zum Beispiel B(OEt)_3 , einen chiralen Borsäureester $\text{B(OR}^*)_3$, so ist das entstehende Oxyallylkation **41** ebenfalls chiral. Somit sollte ein Angriff des Furans bevorzugt von einer Seite erfolgen. Annäherung aus A- bzw. B-Richtung führt bei unsymmetrisch substituierten Oxyallylkationen zur Bildung der beiden Enantiomere $(1R,2R,5S)\text{-2}$ und $(1S,2S,5R)\text{-2}$. Dabei bleibt die Bildung des axialen und äquatorialen Epimeren, wie es in Schema 15 erklärt ist, zunächst unberücksichtigt.

Darstellung der chiralen Borsäureester

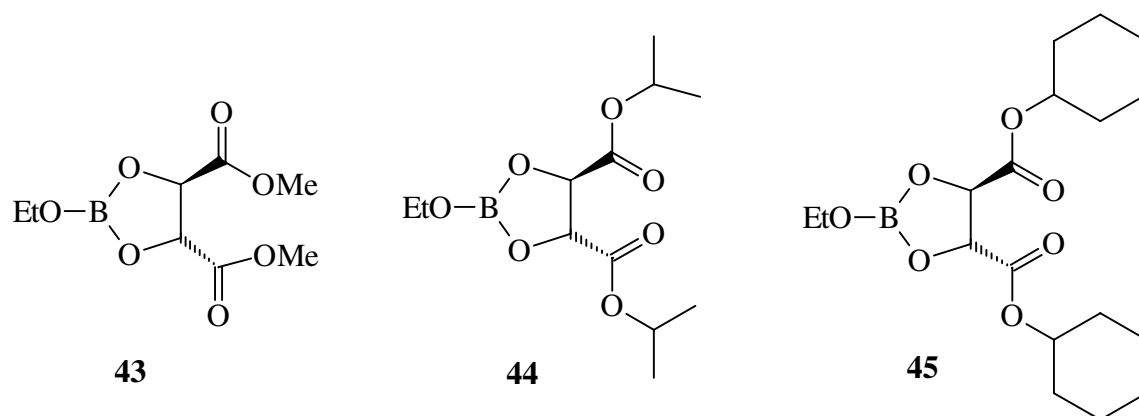
D. Wagner setzte in ihrer Dissertation²⁷ verschiedene Weinsäureester mit B(OEt)_3 um und erhielt durch Alkoholaustausch²⁸ die gewünschten chiralen 2-Ethoxy-1,3-Dioxaborolane **42**. Die Umsetzung erfolgt nach der allgemeinen Reaktion:



Schema 17

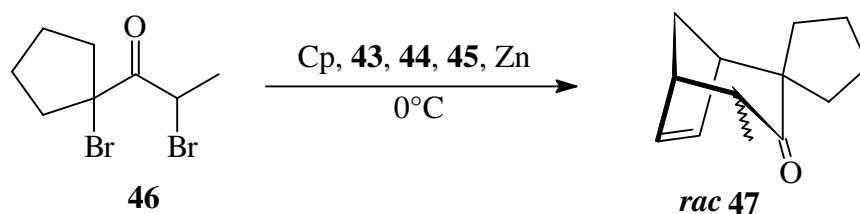
Auf diese Weise synthetisierte sie die folgenden chiralen Borsäureester (Schema 18).

²⁸ R. C. Mehrotra; G. Srivastava *J. Indian. Chem. Soc.* **1961**, 38, 1



Schema 18

Diese Dioxaborolane wurden anstatt des $\text{B}(\text{OEt})_3$ in der [4+3]-Cycloaddition mit Cyclopentadien eingesetzt. Es konnten aber weder Stereo- noch Enantioselektivitäten beobachtet werden.

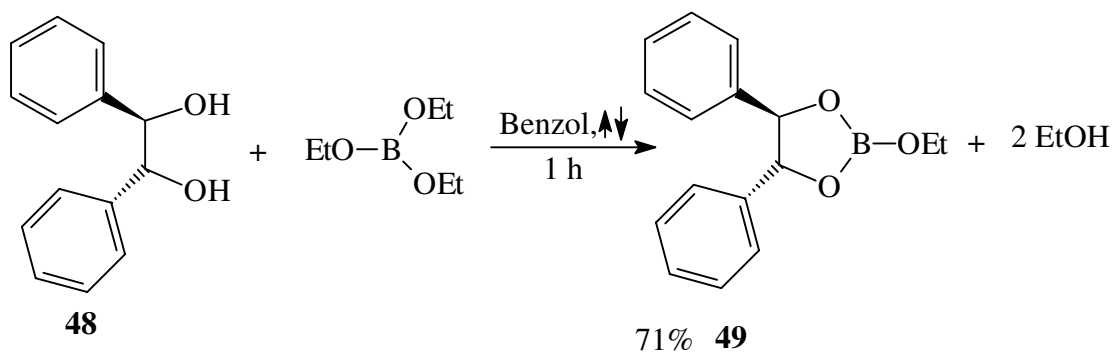


Schema 19

3. Neue chirale Borsäureester in der [4+3]-Cycloaddition

3.1. Synthese der chiralen Borsäureester

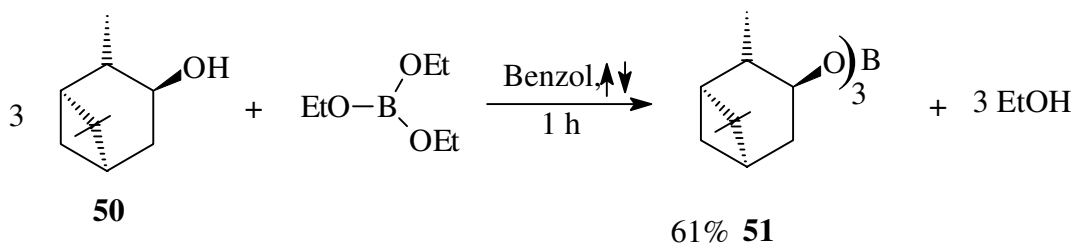
Ausgehend von diesen Untersuchungen wurden in dieser Arbeit weitere Borsäureester bezüglich ihrer Fähigkeit zur asymmetrischen Induktion untersucht. Das Augenmerk wurde zunächst auf das (+)-(*R,R*)-Hydrobenzoin gerichtet, das in jüngerer Zeit durch die Sharpless AD-Reaktion²⁹ zu einem wohlfeilen Synthesebaustein geworden ist. Das Dioxaborolan **49** konnte durch die schon bekannte Alkoholaustauschtechnik²⁸ aus Triethylborat und (+)-(*R,R*)-Hydrobenzoin **48** gewonnen werden.



Schema 20

²⁹ H. C. Kolb; M. S. Van Nieuwenzhe; K. B. Sharpless *Chem. Reviews* **1994**, 94, 2483

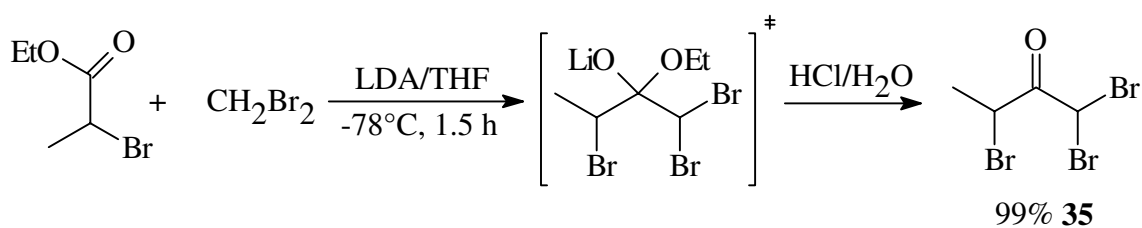
Ein weiterer chiraler Borsäureester **51** konnte durch den Umsatz von (+)-Pinol **50** mit Triethylborat dargestellt werden.



Schema 21

Die beiden Borate **49** und **51** wurden in einer [4+3]-Cycloaddition von 1,1,3-Tribrom-2-butanon **35** an Furan als Lewissäure eingesetzt.

Das 1,1,3-Tribrom-2-butanon **35** konnte gezielt nach einer Methode von Jose Barluenga³⁰ dargestellt werden (Schema 22).



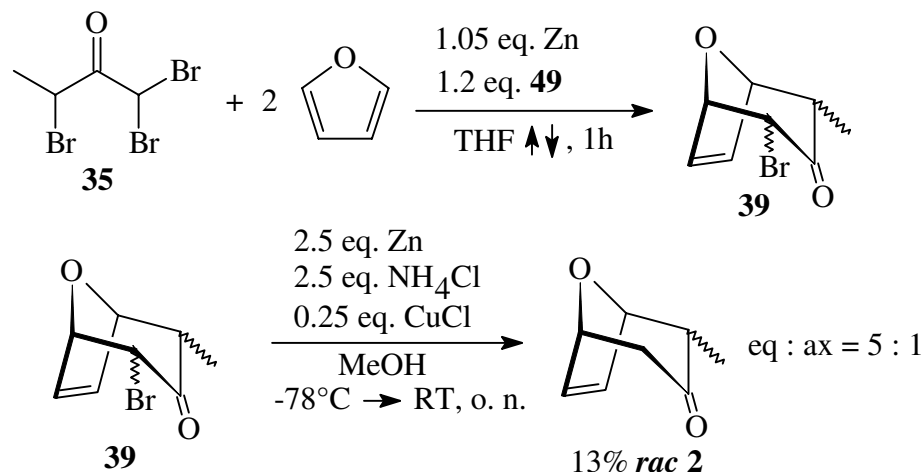
Schema 22

Es wird nur das Tribromketon **35** gebildet, Di- oder Tetrabromketone werden nicht gebildet. Bromketon **35** entsteht bei dieser Reaktion isomerenrein, das Rohprodukt weist nach der Aufarbeitung in den meisten Fällen ausreichende Reinheit auf, so daß nicht mehr destilliert werden muß.

³⁰ J. Barluenga, L. Llavona, M. Yus, J. M. Concellon *Synthesis* **1990**, 1003

3.2. [4+3]-Cycloaddition mit Borsäureester **49** als Lewissäure

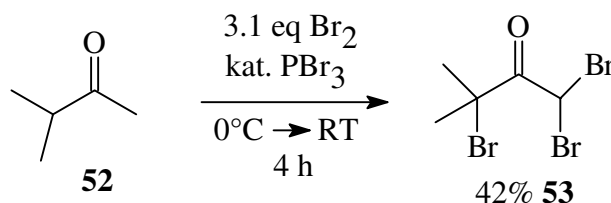
Die [4+3]-Cycloaddition wurde unter Standardbedingungen nach der Zink/Triethylborat-Methode (Schema **15**) durchgeführt^{8b,9b,31}. Nach der reduktiven Debromierung des Rohprodukts **39** wurde das Bicycloketon **2** als Epimerengemisch erhalten.



Schema 23

Leider sprang die Cycloaddition weder bei 0°C noch bei RT an. Erst nachdem zum Rückfluß erwärmt wurde, konnte ein Umsatz festgestellt werden. Hohe Temperaturen sind bei der asymmetrischen Synthese möglichst zu vermeiden, da die bevorzugte Bildung eines Enantiomeren meist nur kinetisch begünstigt wird. Bei hohen Temperaturen kommt man in den thermodynamisch kontrollierten Bereich, wodurch sich die Selektivität verschlechtert. Hier blieb jedoch keine andere Wahl, da selbst bei RT kein Umsatz festzustellen war. Das Bicycloketon **2** lag als Epimerengemisch (eq : ax = 5 : 1) vor, das säulenchromatographisch nicht zu trennen war. Das Verhältnis der beiden Epimere konnte im ¹H-NMR-Spektrum festgestellt werden. Die äquatoriale Methylgruppe zeigt ein Dublett bei 0.98 ppm, die axiale bei 1.34 ppm. Ein ¹H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃ zeigte jedoch, daß ein Racemat vorlag: Die Dubletts der Methylgruppen wurden jeweils in zwei gleich große Dubletts aufgespalten.

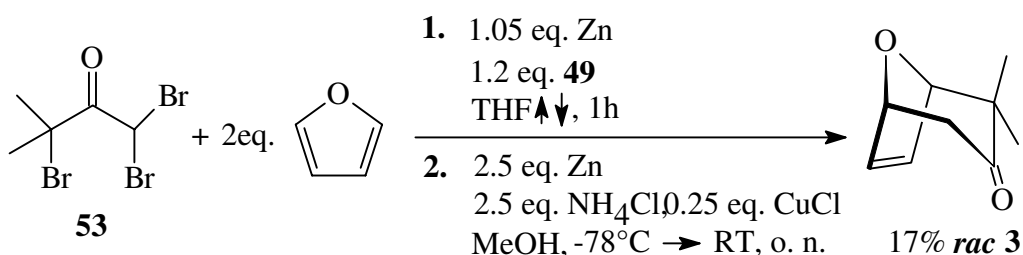
Zur Kontrolle dieser Ergebnisse wurde das 1,1,3-Tribrom-3-methyl-2-butanon **53** an Furan mit Dioxaborolan **49** als Lewissäure cycloaddiert³². Das 1,1,3-Tribrom-3-methyl-2-butanon **53** wurde durch Bromierung von 3-Methyl-2-butanon **52** dargestellt.



Schema 24

³¹ Ansatzgröße von 1 mol beschrieben in: M. F. Ansell; J. S. Maso; M. P. L. Caton *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 1061

³² [4+3]-Cycloaddition unter B(OEt)₃-Katalyse lieferte ähnliche Ergebnisse

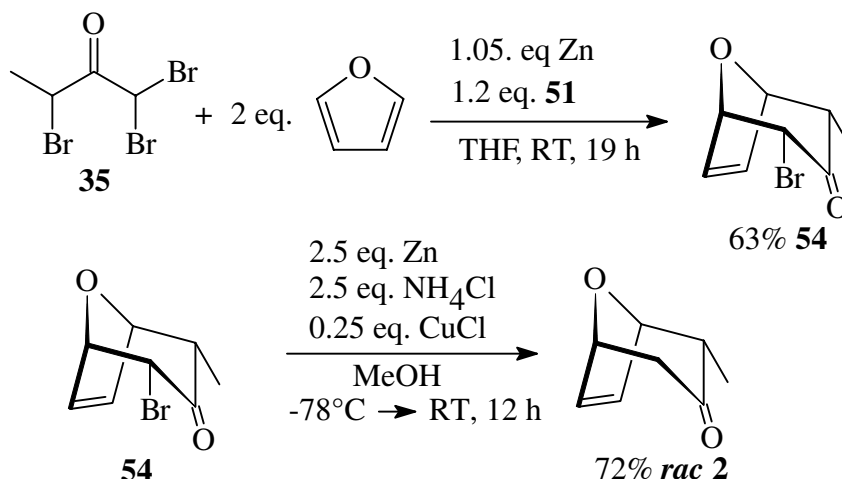


Schema 25

Auch bei dieser Reaktion mußte in der ersten Stufe der Cycloaddition zum Rückfluß erwärmt werden, da bei niedrigerer Temperatur kein Umsatz festzustellen war. Bei der Reaktion von **53** mit Furan können aufgrund der geminalen Dimethylgruppe keine Epimere (axial/äquatorial) gebildet werden, Trennungsprobleme treten folglich nicht auf. Dieser Vorteil wird allerdings durch eine stärkere sterische Überfrachtung des postulierten Übergangszustandes erkauft. Ein ^1H -NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃ zeigte jedoch, daß auch in diesem Fall ein Racemat vorlag. Der Borsäureester **49** erfüllte leider nicht die in dieses System gesetzten Erwartungen. Weder eine diastereo- noch eine enantioselektive Lenkung konnte beobachtet werden.

3.3. [4+3]-Cycloaddition mit Borsäureester **51** als Lewissäure

Der nächste Versuch wurde mit Triisopinocampheylborat **51** durchgeführt. Bei diesem Borsäureester ist das Bor noch stärker von chiralen, sterisch sehr anspruchsvollen Liganden umgeben. Die [4+3]-Cycloaddition sollte sich schwieriger gestalten, denn das Bor als Lewissäure ist sterisch stark überfrachtet und daher weniger reaktiv. Diese Befürchtung erwies sich als unbegründet, im Gegenteil, die Cycloaddition lief sogar bei RT ab.



Schema 26

Bei Verwendung von **51** als Lewissäure mußte die erste Stufe der Cycloaddition säulenchromatographisch gereinigt werden, damit das bei der Reaktion entstehende Isopinocamphephenol abgetrennt wurde. Das Isopinocamphephenol hätte sonst die Isolierung des Bicycloketon **2** erschwert, da es ähnliche Retentionszeiten wie dieses hat. Dadurch wurde nicht das Rohprodukt **39**, sondern das reine, bromierte Cycloaddukt **54**³³ in die reduktive

³³ Bicycloketon **54** ist als Produkt der Cycloaddition eindeutig charakterisiert siehe exp. Teil

Debromierung eingesetzt, was zur Folge hatte, daß das Bicycloketon **rac 2** epimerenrein gewonnen wurde. Auf dieses besondere Ergebnis wird an späterer Stelle, bei der epimerenreinen Gewinnung von **rac 2** im großen Maßstab, noch detailliert eingegangen. Leider zeigte das $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃ das Vorliegen eines Racemates an.

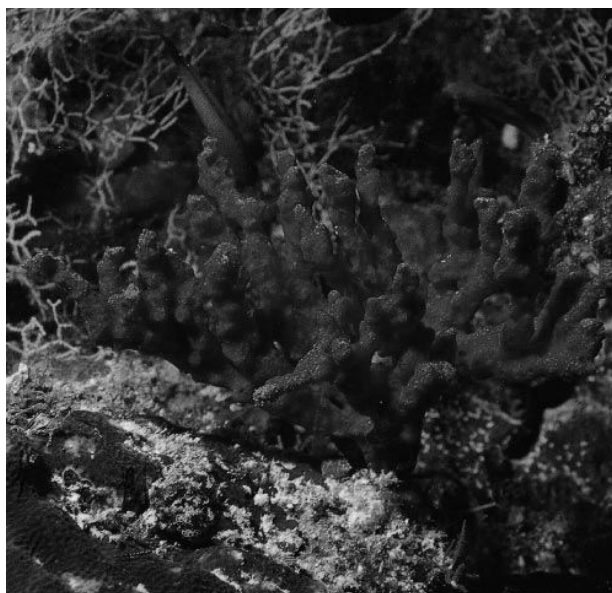
Die Verwendung chiraler Bor-Lewisäuren scheint bei der [4+3]-Cycloaddition keine enantiofaciale Differenzierung zu ergeben. Denn weder die von D. Wagner synthetisierten Borsäureester **43**, **44** und **45** noch die in dieser Arbeit dargestellten, sterisch sehr anspruchsvollen Ester **49** und **51** ergaben irgendeine Lenkung. Es könnte sein, daß der Abstand der an der Reaktion beteiligten Zentren nicht hinreichend klein genug ist. Auch war die Reaktivität der untersuchten Lewisäuren nicht groß genug, denn bei tiefen Temperaturen war keine Bildung eines Oxyallylkations zu beobachten, eine Reaktion blieb aus. Abschließend bleibt festzuhalten, daß eine asymmetrische Induktion mit chiralen Borsäureestern zur Zeit nicht möglich ist. So ist augenblicklich eine asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nur mit Hilfe von chiralen Auxiliaren möglich. Verwendet man dabei chirale Acetale als Hilfsgruppen, dann ist auch eine Abspaltung des chiralen Auxiliars möglich. Auf diese Weise sind enantiomerenreine [4+3]-Cycloaddukte zugänglich.

4. Asymmetrische Synthese von THP-Einheiten in marinen Naturstoffen

4.1. Marine Naturstoffe als Quelle biologisch aktiver Verbindungen

Viele biologisch aktive Substanzen der terrestrischen Biosphäre finden, nachdem sie isoliert und charakterisiert worden sind, als Wirkstoffe Verwendung. Im Vergleich dazu ist die marine Flora und Fauna bislang wenig untersucht, obwohl auch die Meere mit einer Vielfalt biologisch aktiver Substanzen ausgestattet sind. Erst in den letzten 20 Jahren sind die Untersuchungen auf diesem Gebiet verstärkt worden. Dabei erregten einfache Lebensformen Aufmerksamkeit, weil aus ihnen sehr interessante neue Strukturen mit einem sehr hohen Wirkstoffpotential isoliert werden konnten. Diese einfachen Lebensformen müssen sich gegen Feinde oder Krankheiten durch biologisch aktive Abwehrstoffe schützen, da sie meistens nur wenig differenziert und immobil sind. Besonders interessant sind in dieser Hinsicht weiche Schwämme, die eine Vielzahl von cytotoxischen Verbindungen enthalten. Es handelt sich oft um makrocyclische Lactone, von denen identische Strukturen aus verschiedenen Schwämmen isoliert werden können. Diese Beobachtung legt nahe, daß diese Substanzen nicht unbedingt vom Schwamm selbst produziert werden müssen. Und tatsächlich kann ein Schwammgewebe im Extremfall bis zu 40% mit Bakterien besetzt sein³⁴. Diese Bakterien leben in Symbiose mit dem Schwamm und können für die Produktion des biologisch aktiven Naturstoffes verantwortlich sein. Ein Problem ist der geringe Gehalt an Naturstoff in der Schwammmasse. Oft sind die biologisch aktiven Substanzen nur in mikroskopischen Mengen aus den Schwämmen zu extrahieren. *Spongistatin 1* z.B. ist nur zu $3.4 \cdot 10^{-7}\%$ im Schwamm *Hyrtios* enthalten³⁵. Auch die Isolierung und Charakterisierung der symbiotisch lebenden Bakterien ist bislang nicht gelungen, und so besteht zur Zeit nicht die Möglichkeit, durch Fermentation an nennenswerte Mengen des Naturstoffes zu gelangen.

So ist augenblicklich die Totalsynthese dieser Verbindungen die einzige Alternative.



Roter Buschschwamm
Foto: Malediven



Grauer Röhrenschwamm
Foto: Rotes Meer, Ägypten

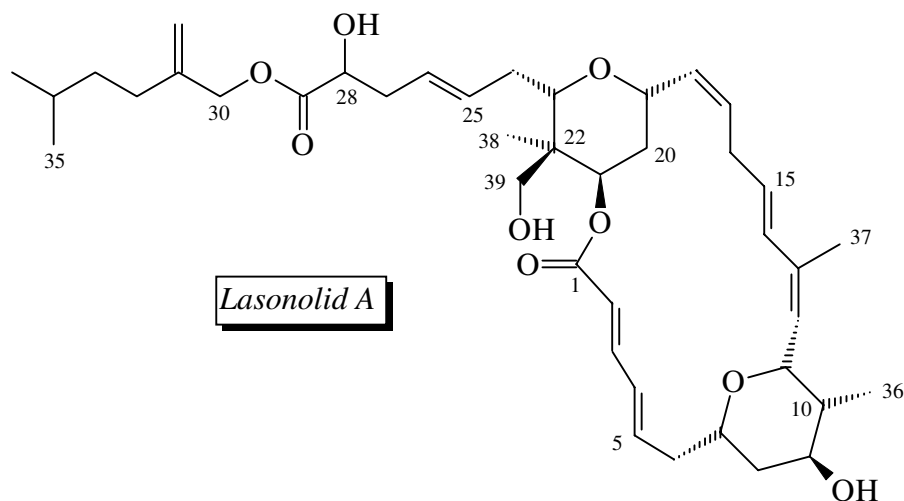
³⁴ N. Fusetani; S. Matsunaga *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1793

³⁵ R. D. Norcross; I. Paterson *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041

4.2. *Lasonolid A* als Syntheseziel

4.2.1. Vorkommen, Struktur und biologische Wirkung

Aus einem Meeresschwamm der Art *Forcepia*, der in der Karibik in der Nähe der Jungfraueninseln gesammelt worden ist, konnte das Makrolid *Lasonolid A* isoliert werden³⁶. Es zeigt *in vitro* potente antineoplastische Aktivität gegen humane A-549 Lungenkarzinom-Zelllinien. Weiterhin wurde in einem Assay, das Signaltransduktionswirkstoffe detektiert, festgestellt, daß *Lasonolid A* die Zelladhäsion verhindert.



Schema 27

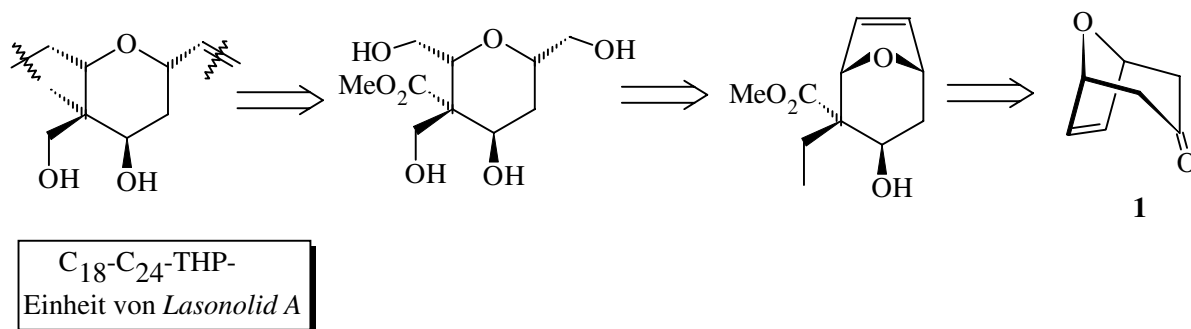
Lasonolid A besteht aus einem 20-gliedrigen Makrolid mit einer 12 C-Seitenkette. In das Makrolid sind zwei Tetrahydropyraneinheiten inkorporiert. Diese THP-Einheiten beinhalten jeweils vier Stereozentren, die das gesamte asymmetrische Profil der Verbindung prägen, wobei ein asymmetrisches quartäres Zentrum an C 22 hervorzuheben ist. Vier *E*-konfigurierte und zwei *Z*-konfigurierte Doppelbindungen sowie eine *exo*-Methylengruppe sind weitere strukturelle Besonderheiten. Die Stereochemie an C 28 ist noch ungeklärt.

Da acht der neun Stereozentren in den THP-Einheiten zu finden sind, erscheint es sinnvoll, zuerst die Synthese dieser Fragmente voranzutreiben.

³⁶ P. A. Horton; F. E. Koehn; R. E. Longley; O. J. McConnell *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6015

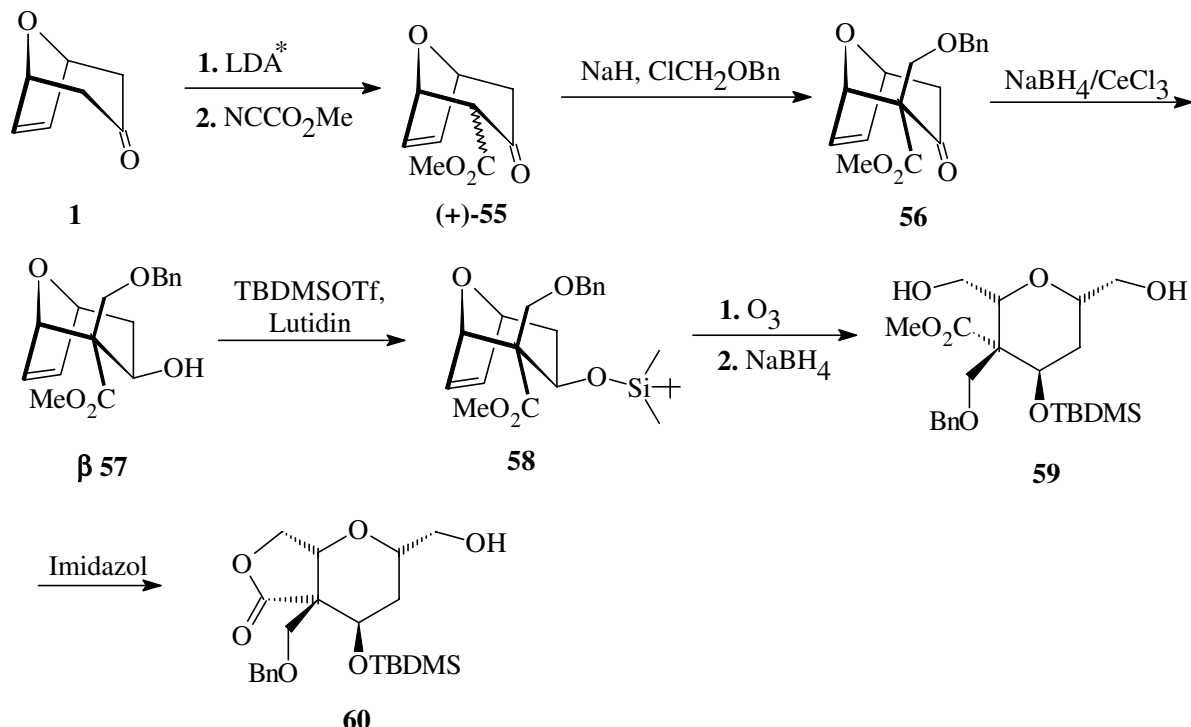
4.2.2. Asymmetrische Synthese der C18 - C24-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A*

Ausgehend vom Oxabicyclen-Konzept ist das C18 - C24-Segment von M. Nowakowski synthetisiert worden^{37,38}. Er konnte in nur sechs Stufen vier chirale Zentren etablieren, was 1.5 Stufen pro Stereozentrum bedeutet. In der Totalsynthese von komplexen marinen Naturstoffen sind momentan vier oder mehr Stufen pro Stereozentrum nicht ungewöhnlich³⁵. Gleichzeitig wurde ein quartäres Chiralitätszentrum korrekt konfiguriert aufgebaut. Zur Verdeutlichung des Oxabicyclen-Konzepts sei noch einmal die Retrosynthese vorgestellt, die zum Oxabicycloketon **1** führt.



Schema 28

Der Schlüsselschritt der Synthese war die asymmetrische Deprotonierung nach Simpkins-Koga³⁸. Dadurch wurde die Mesoverbindung **1** in hohem Enantiomerenüberschuß (97%) desymmetrisiert und ein synthetisch flexibler β -Ketoester (+)-**55** in hoher Ausbeute (78%) dargestellt.



Schema 29

³⁷ Eine weitere Synthese zum C18 - C23-Segment aus einem geschützten α -D-Glucopyranosid ist von M. K. Gurjar *et al.* veröffentlicht worden (18 Stufen für drei Stereozentren); M. K. Gurjar; P. Kumar; B. V. Rao *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8617

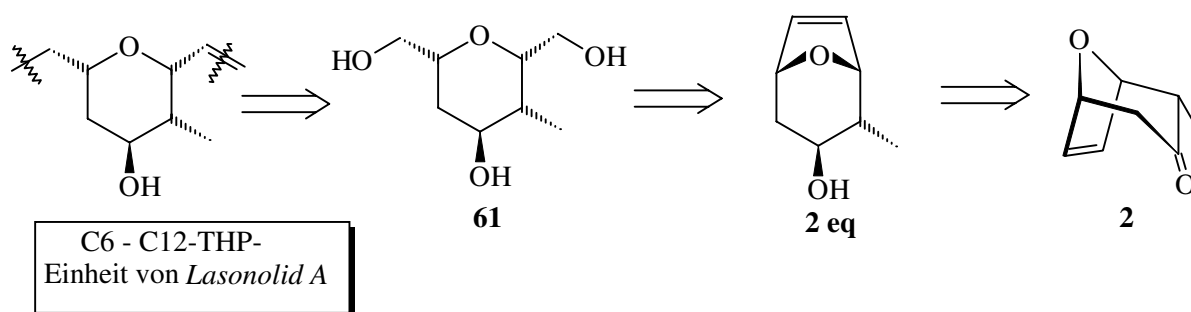
³⁸ M. Nowakowski; H. M. R. Hoffmann *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001, sowie darin zitierte Literatur

Der β -Ketoester **55** wurde mit Benzyloxymethylchlorid stereoselektiv zu **56** quarternisiert (53%). Durch Luche-Reduktion³⁸ erhielt man das β -Epimer **57** in 36%iger und das α -Epimer in 32%iger Ausbeute. Danach wurde geschützt, ozonolysiert und reduziert. Die intramolekulare Lactonisierung lieferte das Lacton **60** in 48% chem. Ausbeute und 97% e.e.. Durch diese Sequenz sind alle Stereozentren richtig konfiguriert aufgebaut worden. Gleichzeitig sind die beiden Hydroxymethylgruppen in **59** durch die Lactonisierung in **60** differenziert worden. Jetzt kann mit der Synthese der C13 - C17-Seitenkette begonnen werden.

4.3. Die C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A* als Syntheseziel

4.3.1. Retrosynthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A*

Dem Oxabicyclen-Konzept folgend sollte in dieser Arbeit die Möglichkeit der asymmetrischen Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A* untersucht werden. Die retrosynthetische Analyse der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit führt zur THP-Einheit **61**. Diese Einheit läßt sich auf das Bicycloketon **2** zurückführen. Um von **2** zur gewünschten THP-Einheit zu gelangen, bedarf es einer diastereoselektiven Reduktion zum äquatorialen Alkohol und der Spaltung der Ethenobrücke.



Schema 30

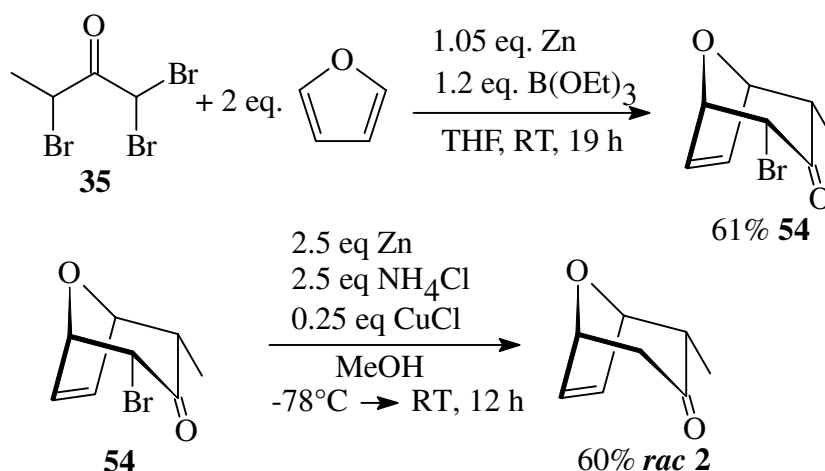
4.3.2. Analyse der Retrosynthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A*

Die Retrosynthese dieser Einheit wirft drei Probleme auf:

1. Die epimerenreine und enantiomerenreine Darstellung des Bicycloketons **2** mit äquatorialer Methylgruppe
2. Diastereoselektive Reduktion zum äquatorialen Alkohol **2 eq**
3. Differenzierung der beiden Hydroxymethylgruppen in **61**

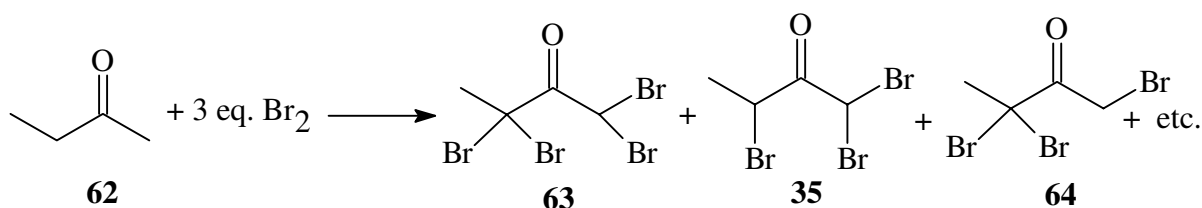
4.4. Epimerenreine Darstellung von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Bislang gab es keine Möglichkeit, das Bicycloketon **2** weder in enantiomerenreiner noch in epimerenreiner Form darzustellen. Darum wurde zuerst diesem Problem die volle Aufmerksamkeit gewidmet. Bereits bei den Versuchen zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition konnte *rac* **2** racemisch gewonnen werden (siehe Kapitel 3.3.). Wird das bromierte Cycloaddukt **54** nicht als Rohprodukt in die reduktive Debromierung eingesetzt, sondern durch Säulenchromatographie vollständig gereinigt, dann erhält man *rac* **2** epimerenrein. Diese Route wurde weiter verfolgt, die Cycloaddition diesmal aber mit Triethylborat als Lewisäure durchgeführt, denn auch mit **51** als Lewisäure wurde keine asymmetrische Lenkung beobachtet (siehe Kapitel 3.3.).

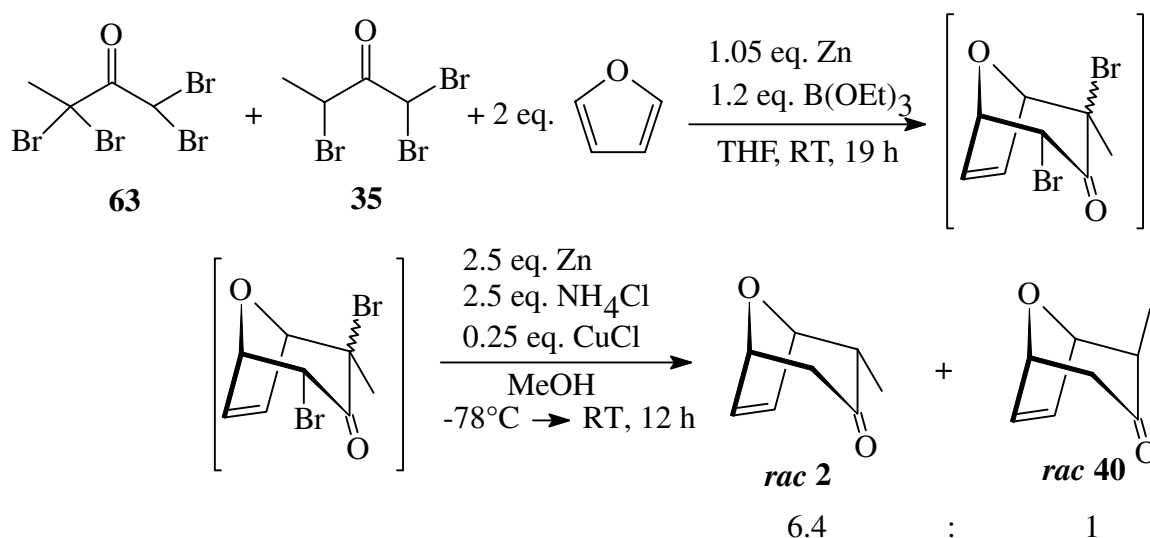


Schema 31

Tatsächlich ließ sich auf diese Weise *rac* **2** epimerenrein gewinnen. Der Nachteil dieser Methode liegt aber ohne Zweifel in der Aufreinigung des Zwischenprodukts. Zu diesem Zeitpunkt der Synthese sind große Produktmengen zu handhaben, und der bromierte Bicyclus **54** läßt sich aufgrund der Instabilität (licht- und sauerstoffempfindlich) nur säulechromatographisch reinigen. Eine Reinigung im Kugelrohr führte zu sehr starker Zersetzung und damit zu großem Substanzverlust. Aufgrund der scale-up-Probleme wurde nach anderen Wegen gesucht, *rac* **2** epimerenrein zu gewinnen. Schon früher war zu beobachten, daß bei Einsatz mehrfach bromierter Ketone der Produktanteil mit äquatorialer Methylgruppe stieg. Setzte man ein Gemisch aus Tri- und Tetrabromketon ein, so erhielt man eine Produktverteilung von 6.4 : 1 zugunsten der äquatorialen Methylgruppe (Schema 33). Ein Gemisch aus Tri- und Tetrabromketon erhält man, wenn man das Keton **62** mit drei Äquivalenten Brom umsetzt.

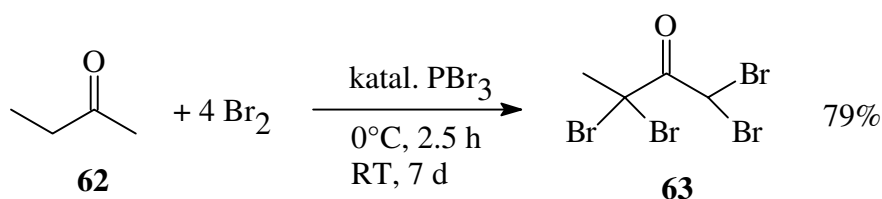


Schema 32



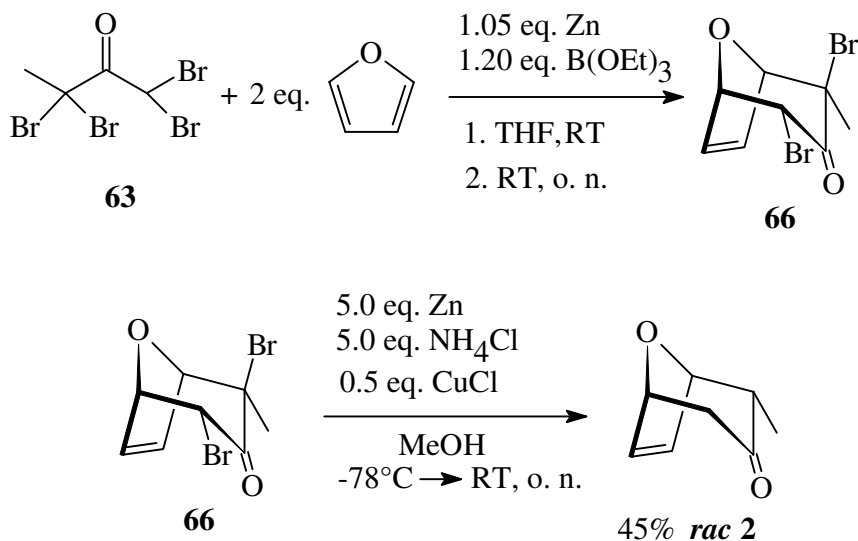
Schema 33

Leider ließen sich, wie schon bei den Versuchen zur asymmetrischen Cycloaddition (Kapitel 3.2.) erwähnt, die beiden Epimere säulenchromatographisch nicht trennen. Aber die Route, daß höher bromiertes 2-Butanon bevorzugt zum Produkt mit äquatorialer Methylgruppe reagiert, wurde weiter verfolgt. Darum wurde das 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon **63** gezielt hergestellt.



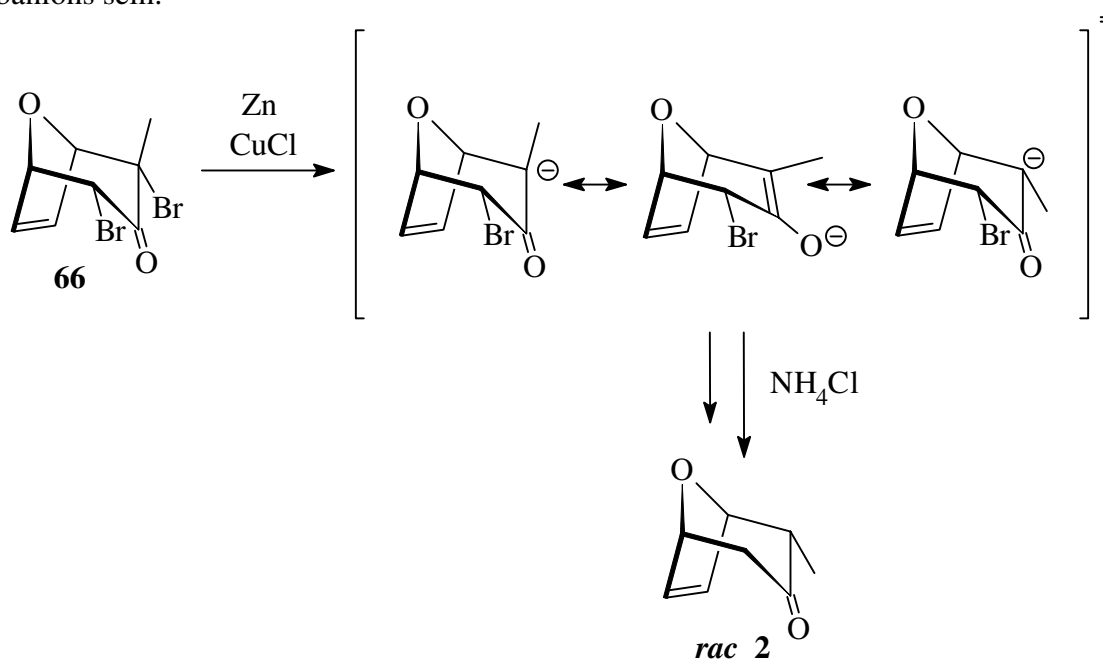
Schema 34

Durch Umkristallisation bei -18°C gelang es, das Tetrabrombutanon **63** in molarem Maßstab und sehr guter Reinheit zu gewinnen. Tatsächlich bestätigte die Cycloaddition mit dem Tetrabrombutanon **63** an Furan, daß die zuvor angestellten Vermutungen richtig waren. Nach der reduktiven Debromierung des Rohprodukts **66** wurde das Bicycloketon **rac 2** in epimerenreiner Form erhalten (Schema 35).



Schema 35

Der Grund für die epimerenreine Bildung von **rac 2** könnte das intermediäre Entstehen eines Carbanions sein.



Schema 36

Ensteht im Verlauf der Cycloaddition ein Addukt mit axialer Methylgruppe, dann kommt es wahrscheinlich zur Equilibrierung in die thermodynamisch günstigere äquatoriale Position mit abschließender Protonierung.

Durch die [4+3]-Cycloaddition von Tetrabrombutanon **63** an Furan läßt sich das gewünschte Bicycloketon **rac 2** in ausreichender Menge epimerenrein darstellen.

Durch dieses Ergebnis war ein Teil des ersten Problems aus Kapitel 4.2.4., die epimerenreine Darstellung des Bicycloketons **2**, gelöst. Jetzt konnte das zweite Problem, die diastereoselektive Reduktion, in Angriff genommen werden.

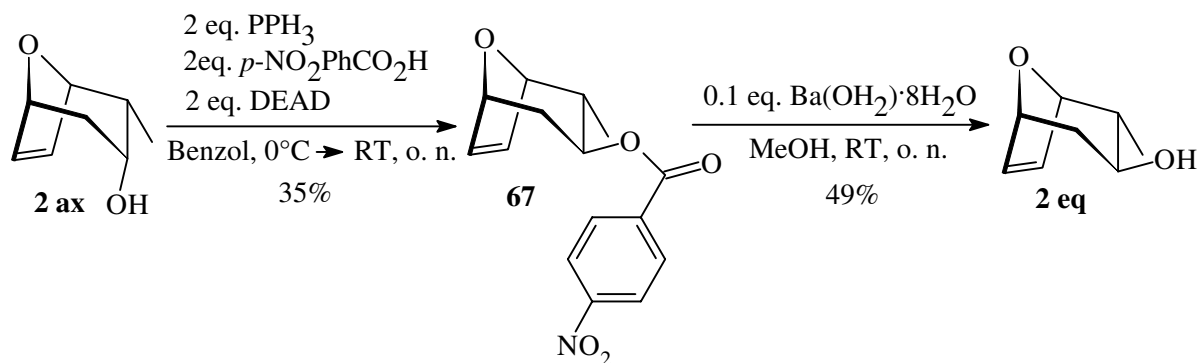
4.5. Reduktion von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on Systemen

4.5.1. Diastereoselektive Reduktion von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on Systemen mit Samariumdiodid

Bislang gab es keine Möglichkeit, 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-Systeme selektiv zum äquatorialen Alkohol zu reduzieren. Es sind eine Reihe von Methoden bekannt, die zum axialen Epimer führen. Bei diesen Methoden nutzt man sterisch anspruchsvolle Metallhydride, wie zum Beispiel L-Selectride[®] oder DIBAH und tiefe Temperaturen zur kinetischen Kontrolle. Die Bildung des axialen Alkohols ist auf die Konkav-konvex-Lenkung des Substrats zurückzuführen. Dadurch kommt es zur Bildung des axialen Epimeren in hohen Diastereomerenüberschüssen. Die Reduktion von cyclischen Ketonen zum axialen Alkohol ist also eine Konsequenz aus Reagenz- und Substratkontrolle.

Im Gegensatz dazu ist das Problem der Darstellung der äquatorialen Epimere, obwohl sie thermodynamisch stabiler sind, bislang nur unbefriedigend gelöst.

Die Darstellung eines äquatorialen Alkohols über drei Stufen *via* (i) axialer Alkohol, (ii) Mitsunobu-Inversion und (iii) Verseifung ist schon länger bekannt³⁹ und konnte auf das Bicycloketon **2** übertragen werden.



Schema 37

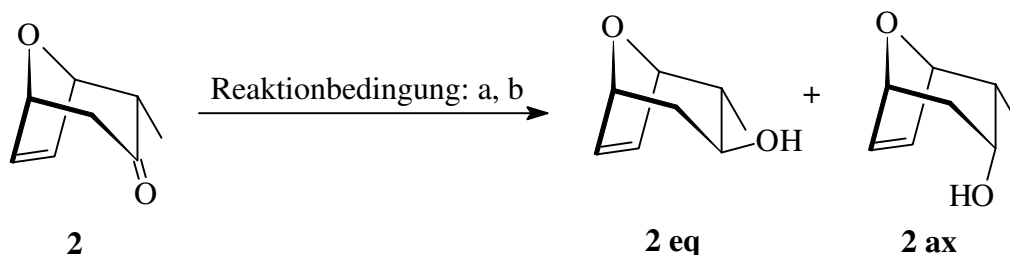
Die Reaktionsschritte wurden nicht weiter optimiert, denn es sollte nur gezeigt werden, daß man diastereoselektiv ausschließlich zum äquatorialen Alkohol **2 eq** gelangt. Diese Methode ist zu einem frühen Zeitpunkt in der Naturstoffsynthese allerdings wenig sinnvoll: scale-up-Probleme und drei zusätzliche Reaktionsstufen sind ohne Zweifel ein Rückschritt, darum wurde nach anderen Wegen zur diastereoselektiven Reduktion gesucht.

Es ist schon lange bekannt, daß es notwendig ist, den Mechanismus zu ändern, um den äquatorialen Alkohol im Überschuß zu erhalten. Eine Möglichkeit bietet der single-electron-transfer (SET). Dabei wird intermediär ein Radikal-Anion gebildet, z. B. mit Li in flüssigem NH_3 und $t\text{-BuOH}$, das nach axialer Protonierung den äquatorialen Alkohol im Überschuß⁴⁰ ergibt.

³⁹ M. Lautens; S. Ma; A. Yee *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4185

⁴⁰ a) Neuere Übersicht: A. M. El-Khawaga; H. M. R. Hoffmann *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*. Thieme: Stuttgart, **1995**, Vol. E21d, pp 3967-3987; b) J. W. Huffman, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost; I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 8, pp 107-127; c) H. M. R. Hoffmann; H. Vathke, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 3416.

Darum wurde zuerst die SET-Route verfolgt: Leider waren die Ergebnisse enttäuschend.

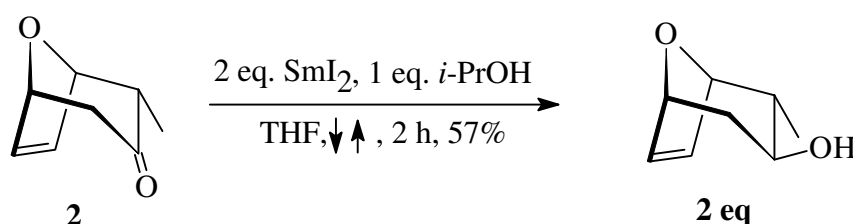


Reaktionsbedingungen: **a)** Li, liq. NH₃, THF, EtOH, -78°C, 1 h, 89%, ratio (eq : ax) 1
b) Na, EtOH, Rückfluß, 3.5 h, 41%, ratio (eq : ax) 4 : 1

Schema 38

Entweder waren die Diastereoselektivitäten oder die chemischen Ausbeuten schlecht. Darüberhinaus ließen sich die epimeren Alkohole säulenchromatographisch nicht trennen.

Seit langer Zeit wird das Reduktionspotential der Samariumdiodid-Lösung genutzt^{41,42}. Darum lag es nahe, auch an diesem System das Reduktionspotential zu testen. Das Bicycloketon **2** wurde in einer rückflussierenden SmI₂-Lösung unter Zusatz einer Protonenquelle (*i*-PrOH) reduziert.



Schema 39

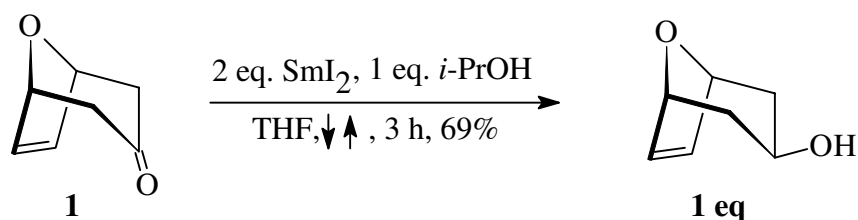
Tatsächlich war die Reduktion hoch diastereoselektiv. Erstmals wurde der äquatoriale Alkohol **2 eq** gebildet. Wahrscheinlich ergänzen sich bei dieser Reaktion zwei Effekte:

1. SET
2. Chelatisierung des Samariums durch den Ethersauerstoff des Bicyclus.

⁴¹ Neuere Beispiele aus der Kohlenhydrat-Chemie: a) D. Urban; T. Skrydstrup; C. Riche; A. Chiaroni; J.-M. Beau *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1883; b) D. A. Evans; S. W. Kaldor; T. K. Jones; J. Clardy; T. J. Stout *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7001; c) A. K. Singh; R. K. Bakshi; E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6187.

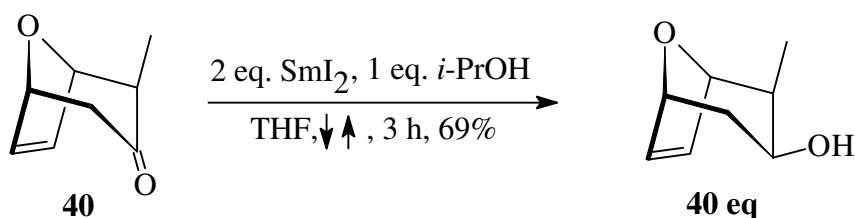
⁴² Review: G. A. Molander *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29

Nach diesem beeindruckenden Ergebnis wurden Grenzen und Möglichkeiten dieser Reaktion untersucht. Dazu wurde zunächst das Stammbicycloketon **1** unter identischen Reaktionsbedingungen reduziert.



Schema 40

Auch in diesem Fall wurde ausschließlich das äquatoriale Epimer **1 eq** in sehr guten Ausbeuten gebildet⁴³. Der nächste Kandidat für eine Reduktion war das Keton **40**, das aus dem Stammbicycloketon **1** durch axiale Methylierung gewonnen wurde. Auf die Darstellung von **40** wird an späterer Stelle noch detaillierter eingegangen.

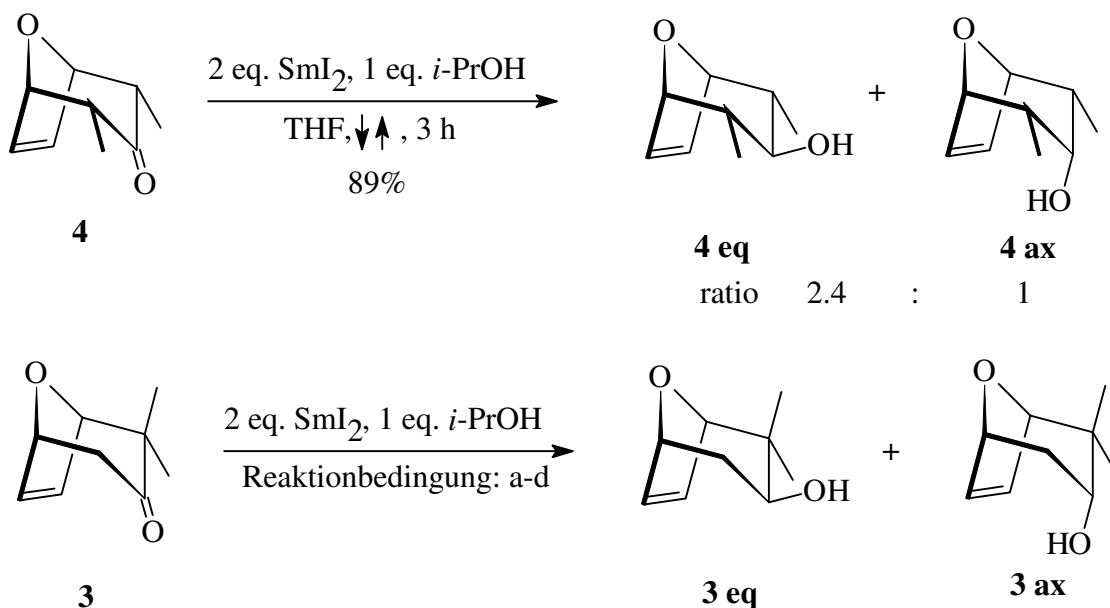


Schema 41

Das Keton **40** mit axialer Methylgruppe reagierte unter diesen Reaktionsbedingungen glatt zum äquatorialen Alkohol **40 eq**. Die un- und monomethylierten Bicycloketone reagierten alle in guten Ausbeuten ausschließlich zum äquatorialen Alkohol.

⁴³ Ausbeute wurde in der Zwischenzeit von R. Dunkel mit 2.3 eq SmI_2 auf 78% gesteigert; R. Dunkel Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997

Nun wurden die mehrfach methylierten Bicycloketone untersucht. Die dimethylierten Ketone reagierten unterschiedlich.

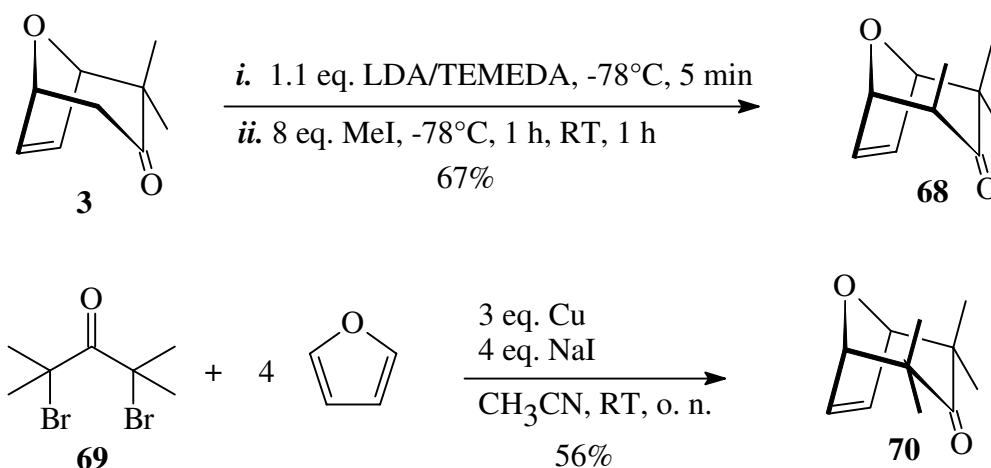


Reaktionsbedingungen: a) THF, Rückfluß, 4 h, 79%, ratio 2 : 1
 b) THF, Rückfluß bis 50°C bis Rückfluß, 4 h, 70%, ratio 3 : 1
 c) THF, RT bis 40°C bis Rückfluß, 4h, 41%, ratio 4 : 1
 d) THF, $\uparrow\downarrow$, 0°C \rightarrow 25°C \rightarrow 40°C, 4 h, 57%, ratio 3 : 1

Schema 42

Der α,α' -dimethylierte Oxabicyclus **4** konnte leicht mit hoher chemischer Ausbeute reduziert werden, wobei das äquatoriale Epimer **4 eq** im Überschuß gebildet wurde (**4eq** : **4ax** = 2.4 : 1). Oxabicyclus **3** mit der geminalen Dimethylgruppe lieferte unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nur eine Mischung aus äquatorialem und axialem Epimer, die säulenchromatographisch nicht zu trennen war.

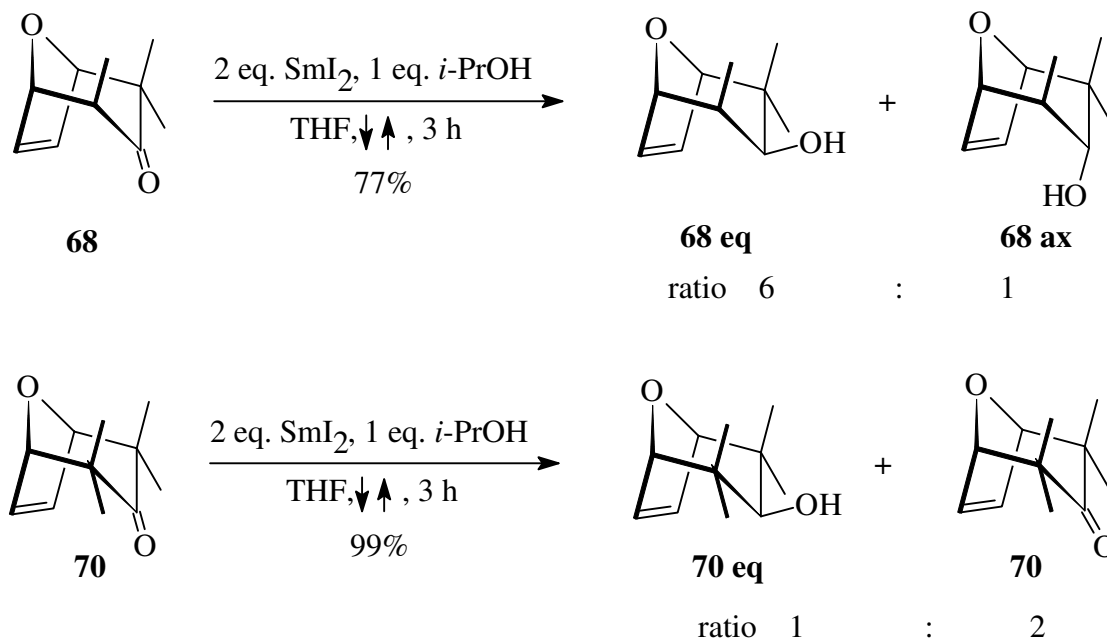
Um die Untersuchungen zu vervollständigen, war es sinnvoll, auch einen tri- und tetramethylierten Oxabicyclus zu reduzieren. Daher wurden zuerst die beiden benötigten Bicyclen hergestellt.



Schema 43

Durch die stereokontrollierte axiale Monomethylierung von **3** war es erstmals möglich, das Oxabicycloketon **68** epimerenrein zu erhalten. Die Darstellung des tetramethylierten Ketons **70** mit der NaI/Cu-Methode wurde verbessert und vereinfacht^{9a}. Die Ausbeute konnte dabei noch einmal gesteigert werden.

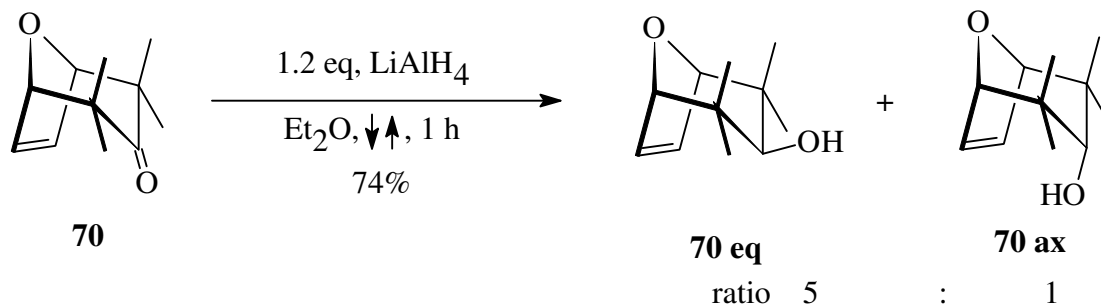
Diese beiden Ketone **68** und **70** wurden dann unter den üblichen Reaktionsbedingungen (SmI_2 , Rückfluß, *i*-PrOH) der Reduktion unterworfen.



Schema 44

Der trimethylierte Bicyclus **68** reagierte sehr glatt mit SmI_2 , und die beiden epimeren Alkohole wurden in guter Ausbeute als säulenchromatographisch trennbare Mischung erhalten. Bei dieser Reduktion bildete sich der äquatoriale Alkohol **68 eq** in großem Überschuß.

Keton **70** wurde aufgrund der sterischen Hinderung schlecht reduziert. Es konnte neben dem Edukt ausschließlich äquatorialer Alkohol **70 eq** isoliert werden. Unglücklicherweise läßt sich das Keton nicht vom Alkohol abtrennen! Um die Stereochemie dieser Reduktion zu klären, wurde das Bicycloketon **70** unter konventionellen Bedingungen reduziert.

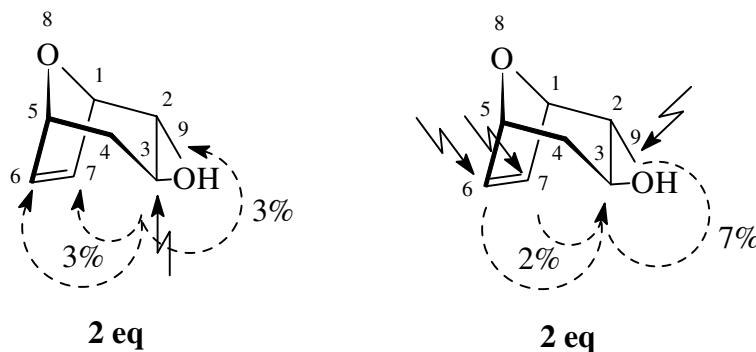


Schema 45

Sogar mit dem einfachen Metallhydrid LiAlH_4 bildete sich der äquatoriale Alkohol **70 eq** im Überschuß.

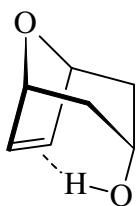
4.5.2. Charakterisierung der äquatorialen und axialen Alkohole

Am oxabicyclischen Alkohol **2 eq** wurden Bidirektionale-NOE-Experimente durchgeführt, um die Konfiguration an C-3 zu klären. In Schema 46 sind die charakteristischen Interaktionen zu sehen. Die Pfeile verdeutlichen die Einstrahlungspunkte, und die Prozentangaben geben die relative Stärke der NOE-Effekte an.



Schema 46

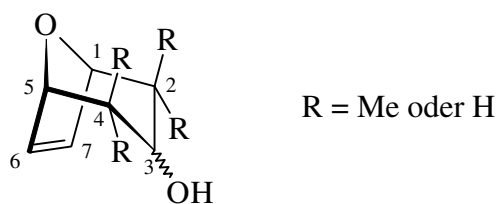
NOE-Effekte zwischen H-9 und H-3 sowie zwischen H-3 und H-6/H-7 lassen sich nur mit der Konfiguration **2 eq** vereinbaren. Ein weiterer Hinweis für die Konfiguration an C-3 ist die vicinale Kopplung 3J zwischen den Protonen H-4/H-2 und H-3. Beim äquatorialen Epimer ist eine Kopplung $^3J_{aa} = 10-13$ Hz ($\phi = 180^\circ$) zu sehen, wohingegen das axiale Epimer eine Kopplung $^3J_{ee/ae} = 2-5$ Hz ($\phi = 60^\circ$) zeigt. Darüberhinaus sind die Signale der olefinischen Protonen H-6 und H-7 beim axialen Epimer in signifikanter Weise tieffeldverschoben. Schon früher wurde dieser Effekt bei Bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-olen beobachtet^{40c}, und man führt den Tieffeld-Shift auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zurück, z. B.:



Schema 47

In Tabelle 1 sind die Lagen der NMR-Signale von äquatorialen und axialen Alkoholen gegenübergestellt.

Tabelle 1: Lage der NMR-Signale von äquatorialen und axialen Alkoholen

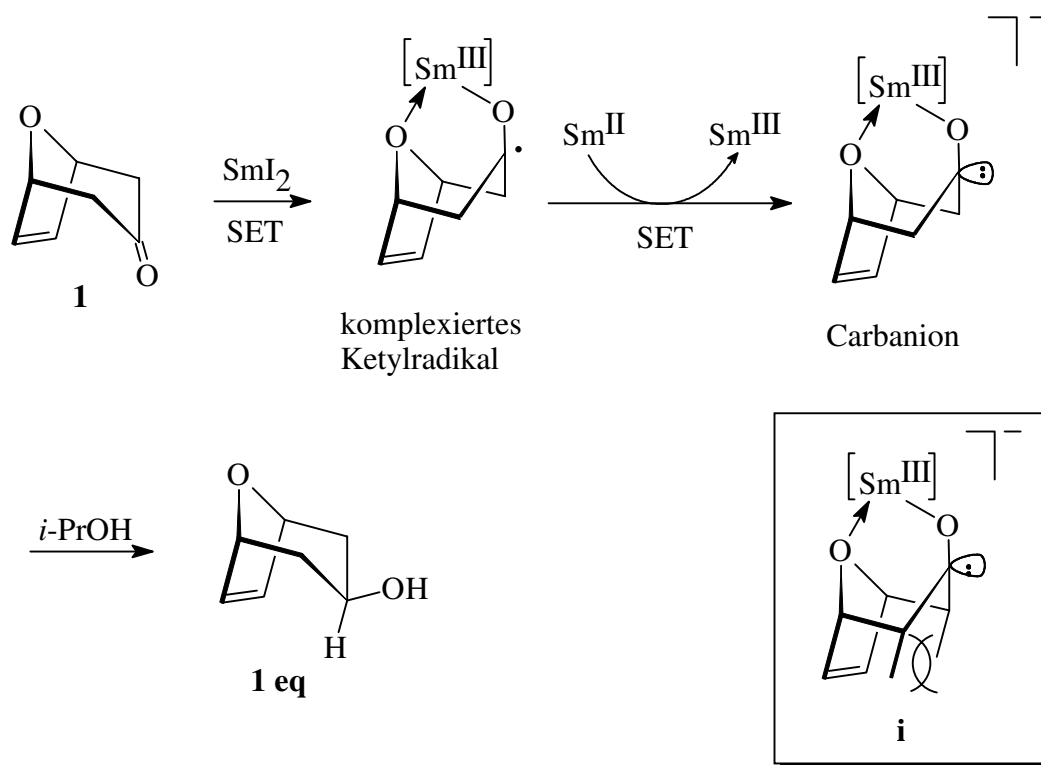


Äquatoriales Epimer	¹ H-NMR ^a	¹³ C-NMR ^a	Axiales Epimer	¹ H-NMR ^a	¹³ C-NMR ^a
 1 eq	H-3 3.95-3.8 H-6, H-7 6.17-6.07	C-3 63.95 C-6, C-7 130.88	 1 ax	H-3 3.97 H-6, H-7 6.48	C-3 65.19 C-6, C-7 135.71
 2 eq	H-3 3.32 H-6, H-7 6.12-6.08	C-3 70.56 C-6 132.23 C-7 129.18	 2 ax	H-3 3.83 H-6, H-7 6.55-6.45	C-3 68.74 C-6 134.64 C-7 136.78
 40 eq	H-3 4.0 H-6, H-7 6.18-6.12	C-3 65.60 C-6 131.16 C-7 131.09	 40 ax	H-3 3.67-3.57 H-6, H-7 6.47	C-3 72.20 C-6 135.74 C-7 135.41
 4 eq	H-3 2.87 H-6, H-7 6.23	C-3 77.52 C-6+C-7 130.84	 4 ax	H-3 3.69 H-6, H-7 6.52	C-3 72.80 C-6, C-7 136.26
 3 eq	H-3 3.55 H-6, H-7 6.19	C-3 71.48 C-6 131.91 C-7 130.06	 3 ax	H-3 3.55 H-6, H-7 6.49	C-3 73.59 C-6 136.09 C-7 134.91
 68 eq	H-3 3.65 H-6, H-7 6.21	C-3 72.67 C-6 130.31 C-7 132.01	 68 ax	H-3 3.21 H-6 6.39 H-7 6.46	C-3 79.52 C-6 134.24 C-7 135.43
 70 eq	H-3 3.22 H-6, H-7 6.25	C-3 78.96 C-6, C-7 131.14	 70 ax	H-3 3.08 H-6, H-7 6.44	C-3 81.72 C-6, C-7 134.71

^aWerte in ppm

4.5.3. Diskussion der Ergebnisse

Die hohe Diastereoselektivität der SmI_2 -Reduktion, insbesondere beim Stamm bicyclus **1** und den monomethylierten Derivaten **2** und **40**, ist auf die Chelatisierung des Samariums durch den Ethersauerstoff zurückzuführen⁴¹. Der Sechsring des Oxabicycloketons nimmt im Übergangszustand eine Boot-Konformation ein und lenkt so die Protonierung zur Unterseite (Schema 48)⁴⁴.



Schema 48

Im chelatisierten Carbanion **i** (Intermediat von Keton **4**) werden die beiden Methylgruppen im Übergangszustand sogar in eine quasi-diaxiale Position gedrängt, die sehr ungünstig ist. Darum ist Keton **4** ohne Zweifel das schlechteste Substrat für die SmI_2 -Reduktion, das untersucht worden ist. Aber selbst in diesem Fall wurde das äquatoriale Epimer im Überschuß gebildet (**4 eq** : **4 ax** = 2.4 : 1).

Aufgrund der sterischen Hinderung von Keton **70** verlief die Reduktion nur unvollständig. Als Produkt wurde aber ausschließlich **70 eq** erhalten. Das Keton **70** konnte in einer LiAlH_4 -Reduktion fast selektiv zum äquatorialen Alkohol umgesetzt werden (**70 eq** : **70 ax** = 5 : 1). Man kann vermuten, daß eine Änderung im Grundzustand des Ketons **70** für dieses außergewöhnliche Ergebnis verantwortlich ist. Ein Vergleich der IR- und ^{13}C -NMR-Daten in der Serie der Ketone von **1-70** zeigt, daß die Carbonylstreckschwingung im IR mit steigender Methylierung von 1713 cm^{-1} für Keton **1** auf 1700 cm^{-1} für Keton **70** fällt. Das ^{13}C -Signal des Carbonylkohlenstoffatoms shiftet dabei in die andere Richtung. Offensichtlich flacht der

⁴⁴ Nach der Veröffentlichung dieser Ergebnisse im *J. Org. Chem.* wurde von Gary A. Molander ein alternativer Reaktionsweg vorgeschlagen: Protonierung des Ketylradikals am Sauerstoff, wodurch es nicht zu einer Chelatisierung des Samariums kommt. Danach könnten eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und ein zweiter SET-Schritt mit abschließender Protonierung zur beobachteten Selektivität führen. G. A. Molander *persönliche Mitteilung*

Sechsring mit zunehmender Methylierung von **1** bis **70** immer mehr ab. In Tabelle 2 sind die spektroskopischen Befunde zusammengefaßt.

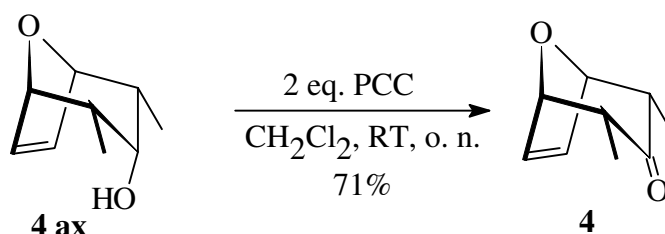
Tabelle 2: ^{13}C und IR Daten der Ketone **1-70**

Keton	1	2	40	4	3	68	70
IR [cm^{-1}]	1713	1713	1714	1713	1709	1704	1700
^{13}C [ppm]	205.3	207.3	209.4	208.9	210.6	215.6	217.5

Das tetramethylierte Bicycloketon **70** ist bereits so abgeflacht, daß der Endo-Angriff sehr bevorzugt ist. Dabei spielt der Reaktionsmechanismus eine untergeordnete Rolle, Hydridionen-Angriff und SET liefern ähnliche Ergebnisse.

4.5.4. Zusammenfassung und Bewertung der diastereoselektiven Reduktionen

Mit Hilfe der SmI_2 -Reduktion ist es gelungen, 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one mit sehr hoher Diastereoselektivität zu den äquatorialen Alkoholen zu reduzieren. Die SET-Radikal-Anionen-Route mit der Chelatisierung des Samariums scheint für diese Ergebnisse verantwortlich zu sein. Wie an Alkohol **4 ax** exemplarisch gezeigt werden konnte, ist eine Oxidation des unerwünschten axialen Alkohols problemlos möglich. Auf diese Weise ist ein Recycling des unerwünschten Epimeren möglich.



Schema 49

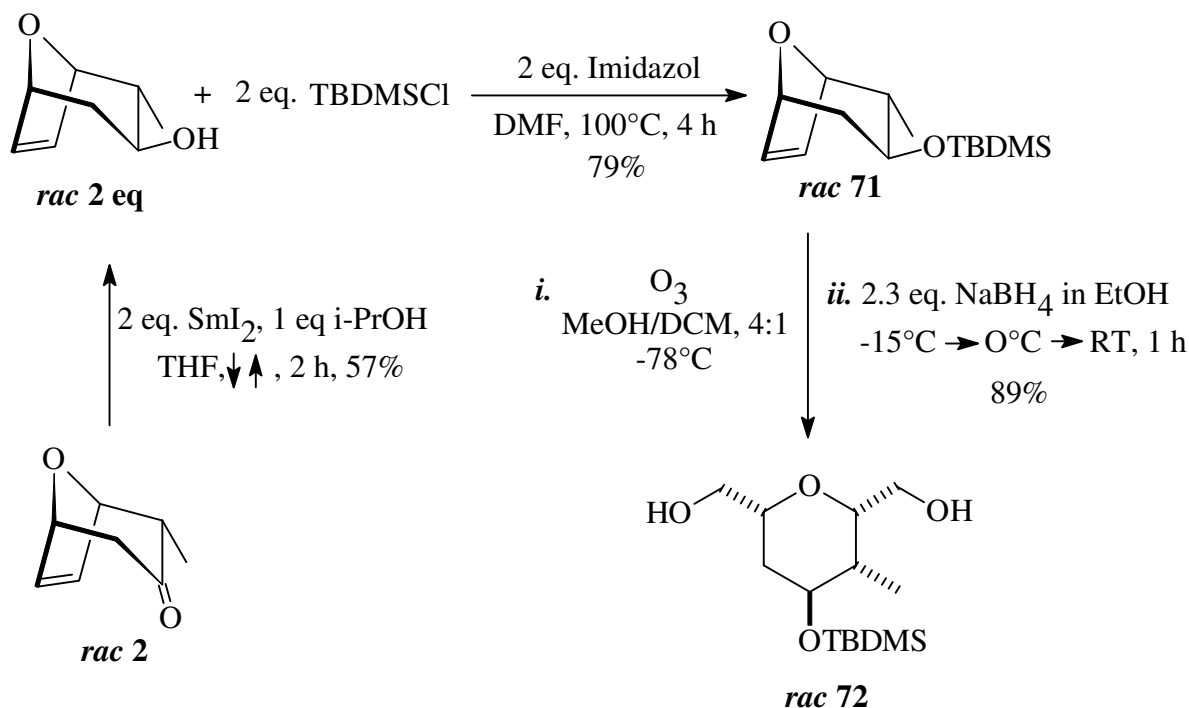
Abschließend läßt sich sagen, daß durch diese neuartige Reduktion an 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen der Zugang zu den äquatorialen 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-olen eröffnet worden ist⁴⁵. Diese Alkohole stellen wertvolle Building-Blocks in der stereoselektiven Naturstoffsynthese dar^{38, 46}.

⁴⁵ Diese Ergebnisse sind veröffentlicht worden: J. Treu; H. M. R. Hoffmann *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650

⁴⁶ a) T. F. J. Lampe; H. M. R. Hoffmann *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1931; b) T. F. J. Lampe; H. M. R. Hoffmann *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 2889

4.6. Vorversuche zur Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A*

Nachdem die selektive Darstellung des 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons mit äquatorialer Methylgruppe und dessen diastereoselektive Reduktion zum äquatorialen Alkohol **rac 2 eq** gelungen war, konnten jetzt erste Versuche zur Synthese der C6 - C12-THP-Einheit gemacht werden. Das Oxabicycloketon **rac 2** wurde mit SmI₂ zum äquatorialen Alkohol **rac 2 eq** reduziert, anschließend mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid geschützt **rac 71** und danach ozonolytisch gespalten. Das Ozonolyseprodukt wurde reaktiv mit NaBH₄ aufgearbeitet und so das Diol **rac 72** erhalten.



Diese kurze Reaktionssequenz zeigt sehr schön, daß man innerhalb von drei Schritten mit guten Ausbeuten zur THP-Einheit mit korrekter relativer Konfiguration gelangen kann. Das Oxabicyclen-Konzept hatte so seine Leistungsfähigkeit vielversprechend unter Beweis gestellt. Jetzt konnten die verbleibenden Probleme in Angriff genommen werden.

4.7. Asymmetrische Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit

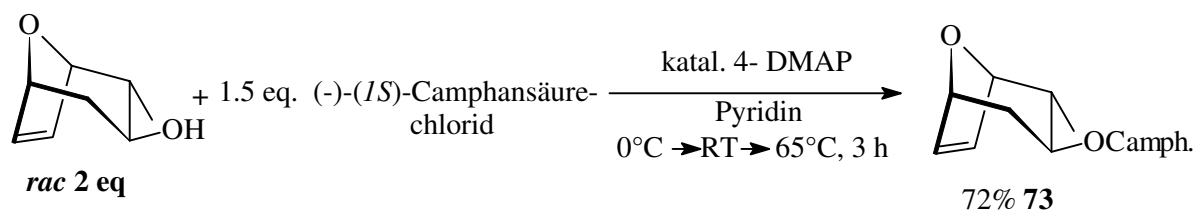
4.7.1. Racematspaltung

Durch die oben durchgeführte kurze Synthese (Kapitel 4.5.) sind einige Probleme aus Kapitel 4.3.2. gelöst worden.

1. Bicycloketon **rac 2** konnte durch die [4+3]-Cycloaddition von Tetrabrombutanon an Furan epimerenrein eingesetzt werden.
2. Mit der Samariumdiodid-Reduktion gelangt man stereoselektiv zum äquatorialen Alkohol **2 eq**.

Das synthetisierte C6 - C12-Segment **rac 72** lag aber noch racemisch vor, es mußten also Wege zur enantiomerenreinen Darstellung gefunden werden. Des weiteren bedurften die beiden Hydroxymethylgruppen einer Differenzierung.

Da die Versuche zur asymmetrischen Cycloaddition fehlgeschlagen waren, mußte bei der Synthese vom racemischen Bicycloketon **2** ausgegangen werden. Es ist wohlbekannt, daß sich racemische Alkohole mit Hilfe von chiralen Säurechloriden in die diastereomeren Ester überführen lassen. Auf diese Weise ließe sich dann eine Racematspaltung durchführen. Vor diesem Hintergrund wurde der sekundäre Alkohol **rac 2 eq** mit (-)-(*1S*)-Camphansäurechlorid umgesetzt.



Schema 51

Der resultierende Ester **73** konnte in guter Ausbeute isoliert werden. Leider unterschieden sich die diastereomeren Ester nicht in ihrem Laufverhalten, eine Trennung durch Säulenchromatographie war somit nicht möglich. Auch eine unterschiedliche Kristallisationstendenz der beiden Diastereomere konnte nicht festgestellt werden. Nur die Retentionszeit im Gaschromatographen war leicht unterschiedlich, wodurch ein 50- zu 50-Verhältnis der Diastereomere festgestellt werden konnte.

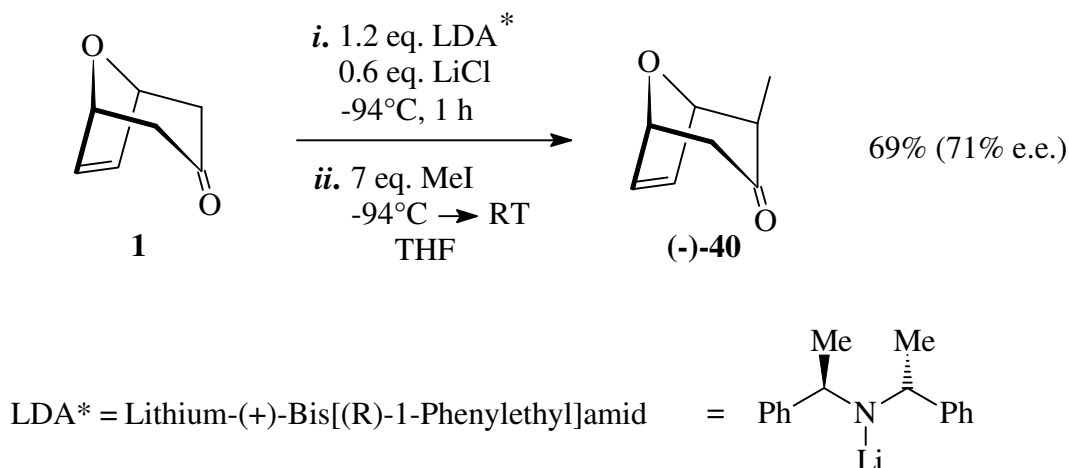
4.7.2. Versuch der asymmetrischen Synthese der C₆-C₁₂-Tetrahydropyraneinheit durch enantioselektive Deprotonierung

4.7.2.1. Methyliodid als Elektrophil

Da die Racematspaltung gescheitert war, mußte nach einem anderen Weg zur enantiomerenreinen Darstellung des Bicycloketons **2** gesucht werden.

Eine Möglichkeit der asymmetrischen Synthese des Bicycloketons **2** ist die asymmetrische Deprotonierung des Stammbicycloketons **1** und das Abfangen des Carbanions mit Methyliodid. Dabei würde aufgrund der Konkav/Konvex-Lenkung die Methylgruppe immer axial eingeführt. Diese axiale Methylgruppe müßte anschließend in die äquatoriale Position equilibriert werden (siehe Schema **53**).

Die racemische Methylierung des Stammbicycloketons **1** durch Deprotonierung mit LDA unter TMEDA-Zusatz und Abfang mit Methyliodid ist schon lange bekannt^{6b}. Sie verläuft aber in sehr schlechten Ausbeuten, darum wurde zunächst die asymmetrische Deprotonierung durchgeführt, um festzustellen, ob diese erste Stufe in ausreichender Ausbeute und Enantioselektivität abläuft. Die Deprotonierung wurde in Gegenwart von 0.6 Äquivalenten LiCl bei einer Temperatur von -94°C unter external-quench-Bedingungen durchgeführt³⁸ (Schema **52**).



Schema 52

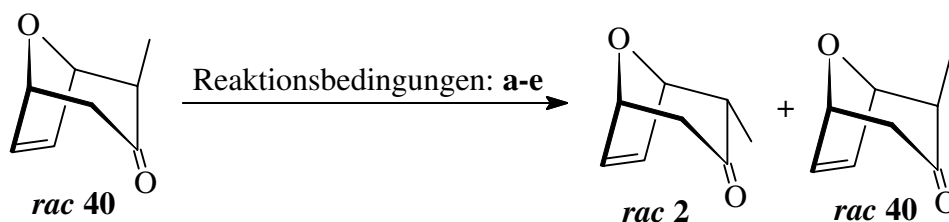
Zur Deprotonierung des Oxabicycloktons **1** mußte diesmal das Lithium-(+)-bis[(*R*)-1-Phenylethyl]amid eingesetzt werden, damit der Bicyclus **(-)-40** entsteht⁴⁷. Die Methylierung gelang in einer ausgezeichneten Ausbeute von 69%⁴⁸! Der Enantiomerenüberschuß von 71% e.e. ist noch nicht sehr befriedigend, ließe sich aber unter Berücksichtigung der Arbeiten von M. Nowakowski^{9b} und I. Rose^{6c} sicherlich noch steigern. Kürzere Deprotonierungszeiten und ein noch weiteres Absenken der Temperatur⁴⁹ könnten die e.e.-Werte verbessern.

Die Equilibrierung wurde zunächst mit racemischem Bicycloketon **rac 40** durchgeführt, das durch Deprotonierung mit LDA unter TMEDA-Zusatz und Abfang mit Methyljodid erhalten worden ist. In Schema 53 und Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Equilibrierungsversuche zusammengefaßt.

⁴⁷ Die Auswahl der chiralen Base erfolgte in Analogie zu den Arbeiten von: P. J. Cox; N. S. Simpkins *Synlett* **1991**, 321 und M. Nowakowski vgl. Ref. 38

⁴⁸ Ausbeute konnte von H. Kim an vergleichbarem System reproduziert werden; H. Kim Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**

⁴⁹ a) R. P. C. Cousins; N. S. Simpkins *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7241; b) C. M. Cain; R. P. C. Cousins; G. Coumbarides; N. S. Simpkins *Tetrahedron* **1990**, 46, 523



Schema 53

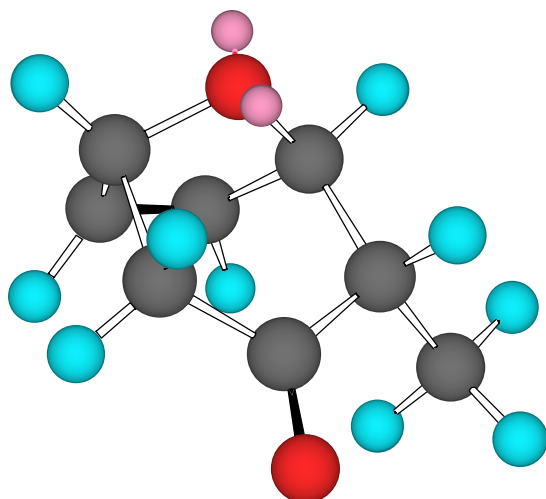
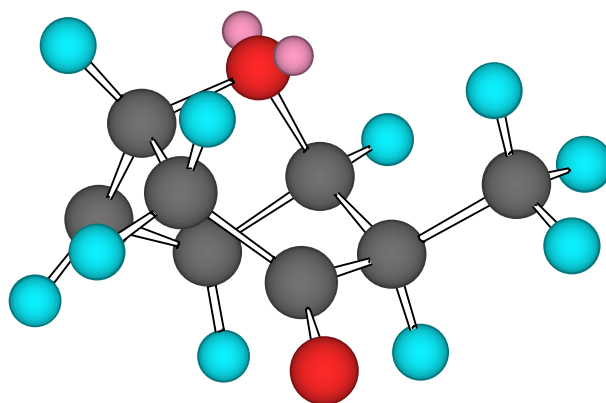
Tabelle 3: Ergebnisse der Equilibrierungsversuche

Reaktion	Reaktionsbedigungen	Verhältnis <i>rac 2</i> : <i>rac 40</i>	Gesamtausbeute
a)	2 eq. EtN ₃ , DMF, 100°C, 4 h	Es wurde nur <i>rac 40</i> isoliert	67%
b)	1.1 eq. NaH, THF, Rückfluß, 1 h	3 : 1	58%
c)	1.1 eq. NaH, Dioxan, Rückfluß, 3 h	3 : 1	57%
d)	3 eq. DBU, CH ₂ Cl ₂ , Rückfluß, o. n.	3 : 1	29%
e)	3 eq. DBU, RT, 4 d	3 : 1	46%

Die Stabilität der axialen Methylgruppe ist erstaunlich. Offenbar ist die Abstraktion des äquatorialen Protons in *rac 40* stereoelektronisch ungünstig. Mit Triethylamin als Base in DMF war selbst bei 100°C keine Equilibrierung zum thermodynamisch stabileren äquatorialen Epimer zu beobachten (Reaktion a). Erst drastischere Reaktionsbedingungen führten zu einer nennenswerten Equilibrierung. Der erste Anteil an äquatorialem Epimer *rac 2* konnte nach einstündigem Rückflussieren des Bicycloketons *rac 40* mit Natriumhydrid in THF registriert werden. Das Verhältnis von äquatorialem zu axialem Epimer konnte mit dem GC und anhand der Integrationsverhältnisse im ¹H-NMR bestimmt werden. Wie schon zuvor erwähnt (Kapitel 3.2.) lassen sich die beiden Epimere säulenchromatographisch nicht trennen. Die Equilibrierung bei höheren Temperaturen ergab kein verbessertes Epimerenverhältnis (Reaktion c). Um zu klären, ob sich das Verhältnis von 3 : 1 noch verbessern ließe, wurden noch zwei Equilibrierungsexperimente mit DBU gemacht. Dabei führten zwei unterschiedliche Reaktionsbedingungen zu dem gleichen Epimerenverhältnis. Mit Dichlormethan als Lösungsmittel isolierte man nach einer Nacht bei 40°C ein Verhältnis von 3 : 1 (Reaktion d). Auch ohne Lösungsmittel (Reaktion e) konnte nach vier Tagen bei Raumtemperatur ein 3 : 1-Verhältnis isoliert werden.

Es scheint, daß sich dieses Verhältnis unter thermodynamischen Bedingungen nicht verbessern läßt. Tatsächlich zeigt ein Computer-Modeling⁵⁰ (Geometrieoptimierung, MM⁺) (Schema 54), daß der Energieunterschied der beiden Epimere nur 0.869 kcal/mol beträgt. Darum ist auf thermodynamischem Weg eine Verbesserung des Verhältnisses zugunsten des äquatorialen Epimeren nicht zu erwarten.

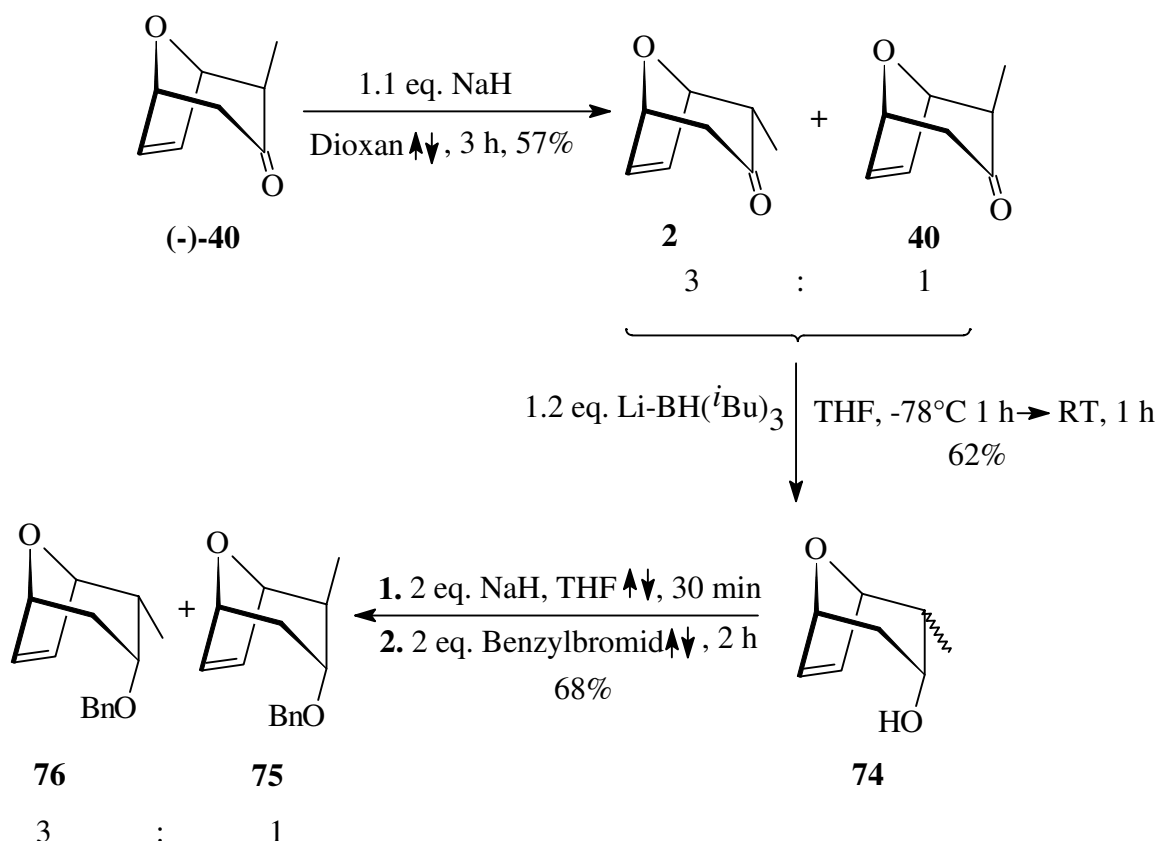
⁵⁰ HyperChem™ 3.0, Copyright © 1993 Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc.

**2:** 18.612 kcal/mol**40:** 19.481 kcal/mol

Zuordnung der Farben: grau: C; türkis: H; rot: O; pink: Elektronenpaar

Schema 54

Offensichtlich hatte auch diese Route zur asymmetrischen Synthese der C₆-C₁₂-THP-Einheit keine Aussicht auf Erfolg. Trotzdem wurde der Versuch unternommen, auf diese Weise zu einem enantiomerenreinen Baustein zu gelangen, indem die Synthese mit dem enantiomerenreinen Bicycloketon (-)-**40** nach vorne getrieben wurde (Schema 55), in der Hoffnung, daß im Laufe der Synthese eine Trennung der Epimeren eventuell möglich ist oder daß die folgenden Produkte an der Unterschlußkomponente (**40**) verarmen. Auch eine weitere Equilibrierung während der Schützung des Alkohols ist möglich. Es wurde die Equilibrierungsvariante **c** für (-)-**40** verwendet. Wieder wurde nur ein 3 : 1 (eq zu ax) Verhältnis zugunsten des thermodynamisch günstigeren äquatorialen Epimeren **2** festgestellt (Schema 55).



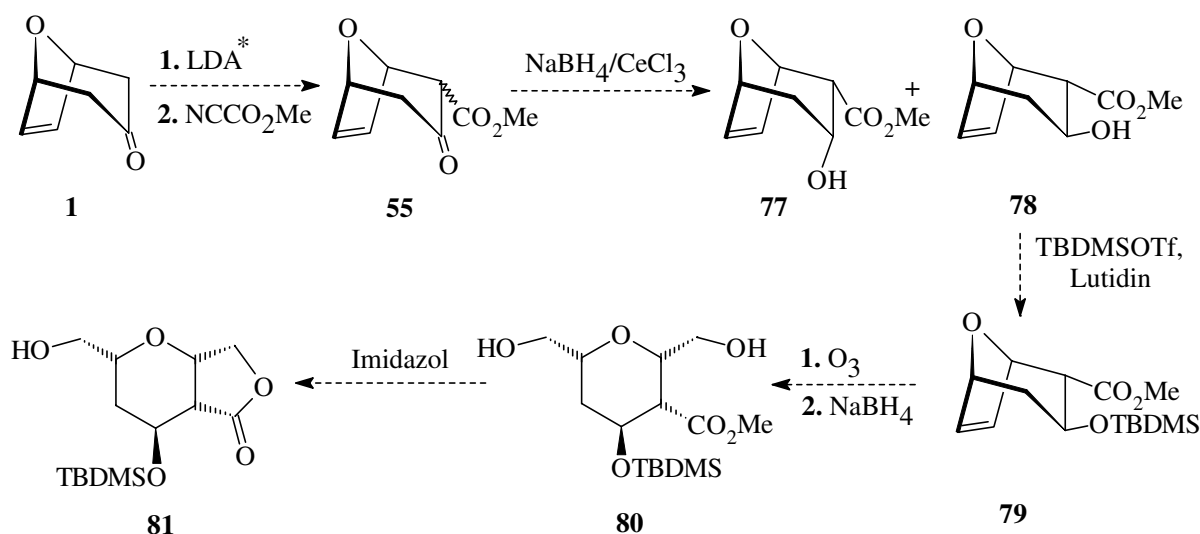
Schema 55

Das Epimerengemisch wurde einer L-Selectride®-Reduktion unterworfen und der axiale Alkohol **74** konnte in 62%iger Ausbeute als Epimerengemisch isoliert werden. Die Benzylschützung des Alkoholgemischs war problemlos, und die beiden Benzylether **75** und **76** wurden als ein säulenchromatographisch nicht trennbares Gemisch erhalten.

Die erhoffte Trennung der beiden Epimere (axiale und äquatoriale Methylgruppe) im Laufe der Synthese war leider nicht möglich. Des weiteren verarmte das Produkt nicht an der Unterschlußkomponente, dem axialen Epimer. Auf eine Weiterführung der Synthese wurde verzichtet, da der strukturelle Unterschied der beiden Epimere durch zusätzliche Funktionalitäten in den folgenden Reaktionsschritten immer geringer wird, eine Trennung wird dadurch immer unwahrscheinlicher. Gute Enantiomerenüberschüsse lassen sich auf diesem Weg aufgrund der mitgeschleppten Verunreinigung mit dem falschen Epimer ebenfalls nicht erreichen. Aus diesen Gründen wurde diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.

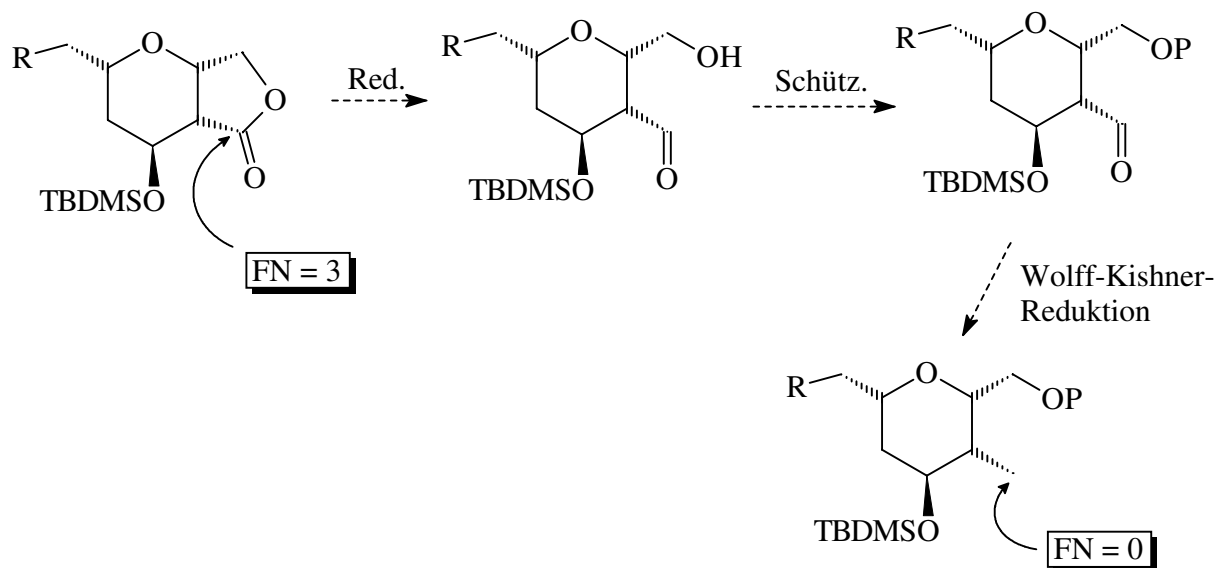
4.7.2.2. Methylcyanoformiat als Elektrophil

Eine andere Möglichkeit *via* asymmetrischer Deprotonierung zum C6 - C12-Segment des *Lasonolid A* zu gelangen ist das Abfangen des Carbanions mit Methylcyanoformiat. Diese Strategie wurde schon von M. Nowakowski bei der Synthese des C18 - C24-Segments angewendet³⁸. Der Schlüsselschritt in der asymmetrischen Synthese der C18 - C24-Tetrahydropyraneinheit von M. Nowakowski ist die enantioselective Deprotonierung des Oxabicycloketons **1**, die zum enantiomerenreinen β -Ketoester (+)-**54** führt (siehe Kapitel 4.2.1.). Diese Synthesestrategie ließe sich auch auf die asymmetrische Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit übertragen. In Schema 56 ist die dafür notwendige Reaktionssequenz aufgezeigt.



Schema 56

Zur Deprotonierung des Oxabicycloketons **1** müßte diesmal wieder das Lithium-(+)-*bis*[(*R*)-1-Phenylethyl]amid eingesetzt werden, damit der enantiomerenreine β -Ketoester **55** entstände⁴⁷. Daran anschließen würde eine Reduktion mit NaBH₄/CeCl₃ (Luche-Bedingungen). Eine Reduktion mit Samariumdiodid erscheint nach den Ergebnissen von M. Nowakowski^{9b} wenig sinnvoll. Er beobachtete keine diastereoselektive Reduktion zum äquatorialen Alkohol. Schützen des äquatorialen Alkohols mit TBDMSCl und anschließende Ozonolyse/Reduktion ergäben das Diol **80**. Durch eine intramolekulare Lactonisierung könnte eine der Hydroxymethylfunktionen selektiv geschützt werden, und an der verbleibenden ungeschützten Funktionalität könnte mit der Elaboration der Seitenkette begonnen werden. Zu gegebener Zeit würde eine reduktive Öffnung die andere Hydroxymethylfunktion wieder freisetzen, die dann geschützt werden müßte. Der bei der Öffnung gebildete Aldehyd müßte dann noch zum Alkohol reduziert und abschließend desoxygeniert werden (Schema 57).

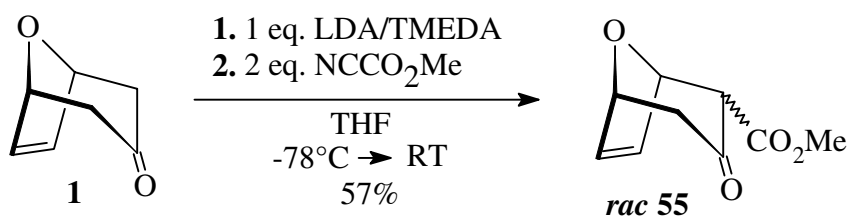


Schema 57

Der Nachteil dieser Strategie ist ohne Zweifel, daß man ausgehend vom Lacton mit FN = 3 zur Methylgruppe mit FN = 0 zurückgehen muß und dafür zusätzliche Reaktionsschritte benötigt.

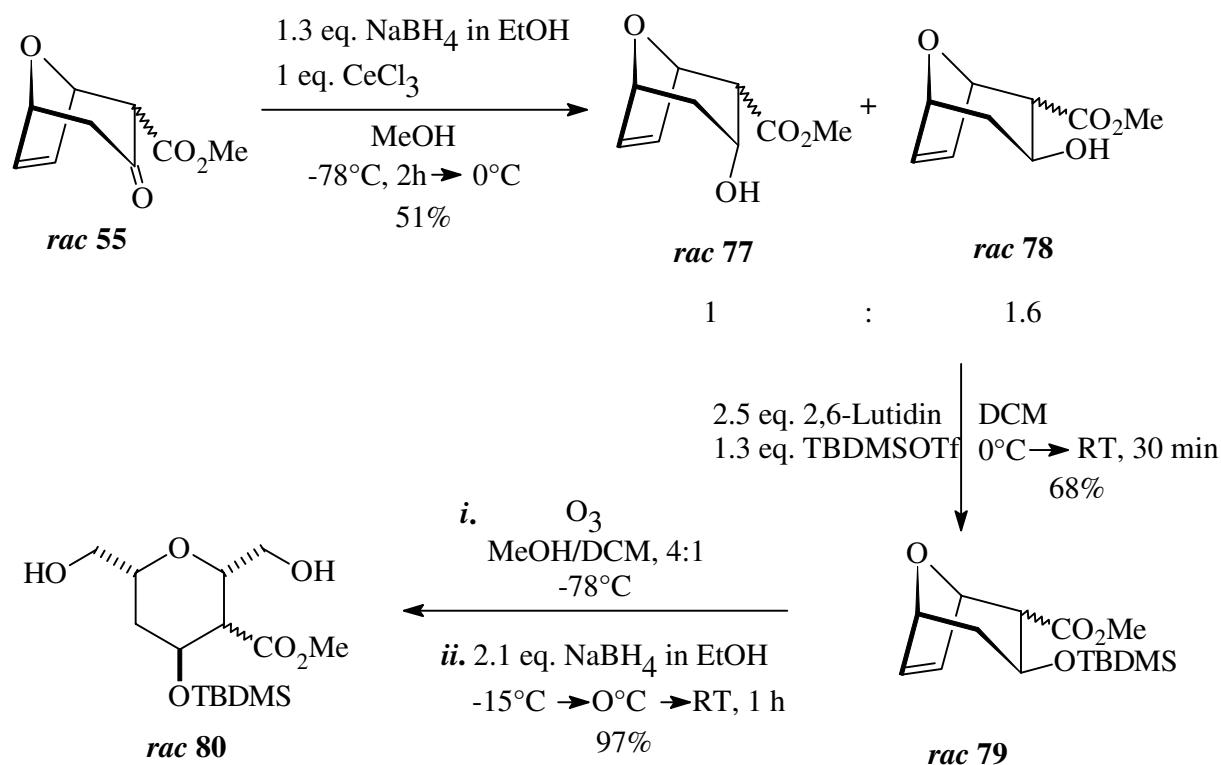
Der große Vorteil liegt aber in der Möglichkeit durch eine enantioselektive Deprotonierung **55** enantiomerenrein darzustellen. Schon in der ersten Stufe desymmetrisiert man das *meso*-Bicycloketon **1**. Durch die Einführung des Methylesters **55** und die intramolekulare Lactonisierung nach der Ozonolyse-Reduktion löst man gleichzeitig die Differenzierungsprobleme der beiden äquivalenten Hydroxymethylgruppen.

Aufgrund der vorangegangenen Überlegungen wurde mit der Synthese begonnen und das Bicycloketon **1** zunächst racemisch deprotoniert. Die Reaktionssequenz wurde zunächst racemisch durchgeführt, um die einzelnen Reaktionsschritte auf ihre Durchführbarkeit zu testen.



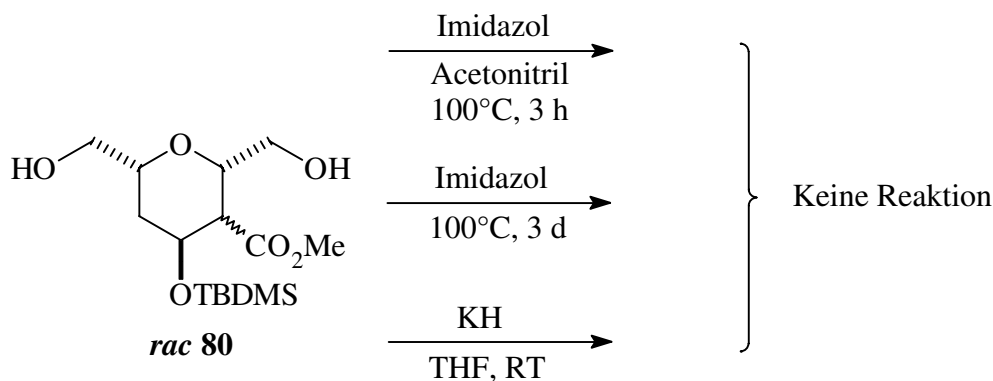
Schema 58

Der β -Ketoester *rac* **55** konnte in guter Ausbeute dargestellt werden. auch die nächsten Schritte der Reaktionssequenz verliefen ohne Probleme. Erfreulicherweise wurde der äquatoriale Alkohol *rac* **78** im Überschuß gebildet. Schützen mit tert.-Butyldimethylsilyltriflat zu *rac* **79** und die Ozonolyse schlossen die Synthese des Diols *rac* **80** ab (Schema **59**).



Schema 59

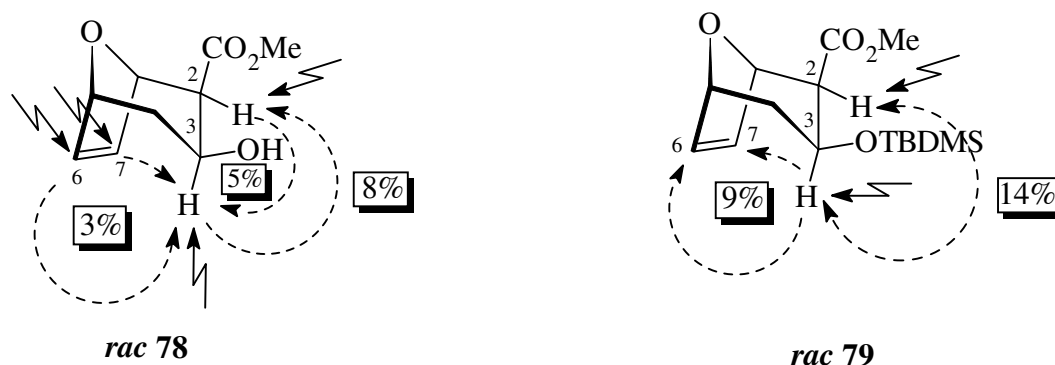
Nun fehlte zum Abschluß der Reaktionssequenz nur noch die intramolekulare Lactonisierung des Diols **rac 80**. Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen angewendet.



Schema 60

Erstaunlicherweise konnte in keinem Fall eine Lactonisierung beobachtet werden.

Dieses Ergebnis steht in krassem Widerspruch zu den Versuchen, die von M. Nowakowski durchgeführt worden sind. Er konnte sein Diol **59**, in dem der Methylester eine äquatoriale Position einnimmt, lactonisieren. Und genau da könnte der Grund für das Mißlingen der Lactonisierung in diesem Fall liegen. Stände der Methylester in **rac 55** nicht äquatorial, sondern axial, dann wäre eine Lactonisierung nicht möglich. Zur Klärung der Stereochemie wurden deshalb NOE-Messungen durchgeführt (Schema 61).

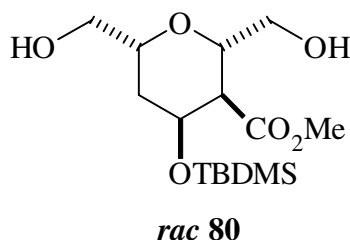


Schema 61

Die NOE-Messungen bestätigten die zuvor angestellten Vermutungen. Man beobachtete starke NOE-Effekte zwischen H-3 und H-2, sowie zwischen H-3 und H-6, H-7. Nach der Reduktion blieb der Methylester in seiner axialen Position. Auch im geschützten Produkt *rac* 79 wiesen die NOE-Effekte auf eine axiale Methylestergruppe hin.

Die Konfiguration an C-3 im Alkohol *rac* 78 wurde durch die Lage der olefinischen Protonen (H-6 u. H-7) im ¹H-NMR-Spektrum bei 6.13 und 6.24 ppm untermauert. Es wurden beide Alkohole synthetisiert und im axialen Alkohol *rac* 77 lag das ¹H-NMR-Signal für H-6 und H-7 bei 6.55 ppm. Die Lage der olefinischen Protonen in *rac* 77 stimmte mit den bei der diastereoselektiven Reduktion gemachten Beobachtungen überein (siehe Kapitel 4.4.1.), daß bei den axialen Alkoholen ein Tieffeld-Shift zu beobachten ist. Folglich handelte es sich bei *rac* 78 um den äquatorialen Alkohol.

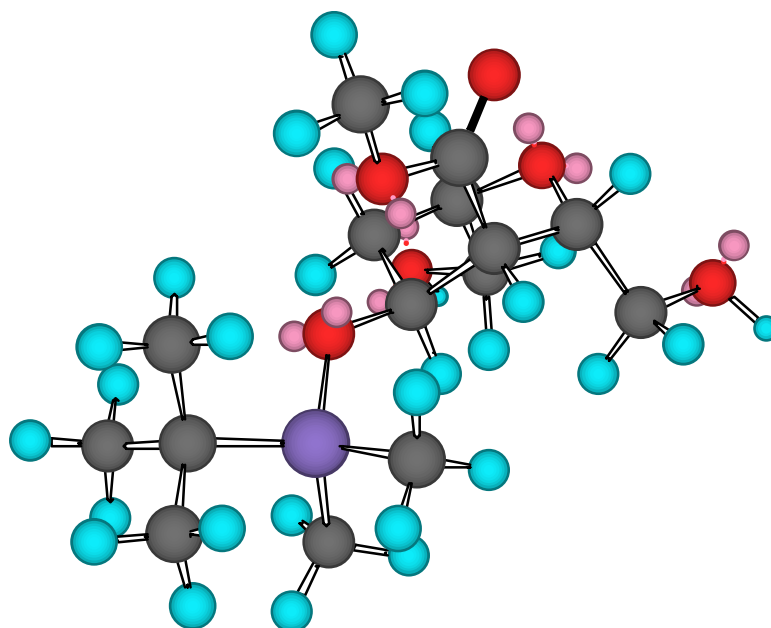
Dieses Ergebnis erklärt das Ausbleiben der Lactonisierung. Das Diol hatte nach der Ozonolyse/Reduktions-Sequenz folgende Konfiguration:



Schema 62

Hydroxymethylgruppe und Methylester stehen im Diol *rac* 80 trans zueinander. Damit ist eine intramolekulare Lactonisierung nicht möglich. Die große äquatoriale Schutzgruppe in *rac* 80 stabilisiert den Sechsring zusätzlich, so daß seine Konformation relativ festgelegt ist. Schema 63 zeigt ein energieminiertes Modell des Diols *rac* 80⁵¹.

⁵¹ Energieminimierung wurde mit dem Programm *CS Chem 3D Pro(tm)* der Firma Molecular Modeling and Analysis durchgeführt. Copyright 1986-1995; CambridgeSoft Corporation; 875 Massachusetts Avenue; Cambridge Massachusetts; 02139 USA

***rac* 80**

Zuordnung der Farben: grau: C; türkis: H; rot: O; violett: Si; pink: Elektronenpaar

Schema 63

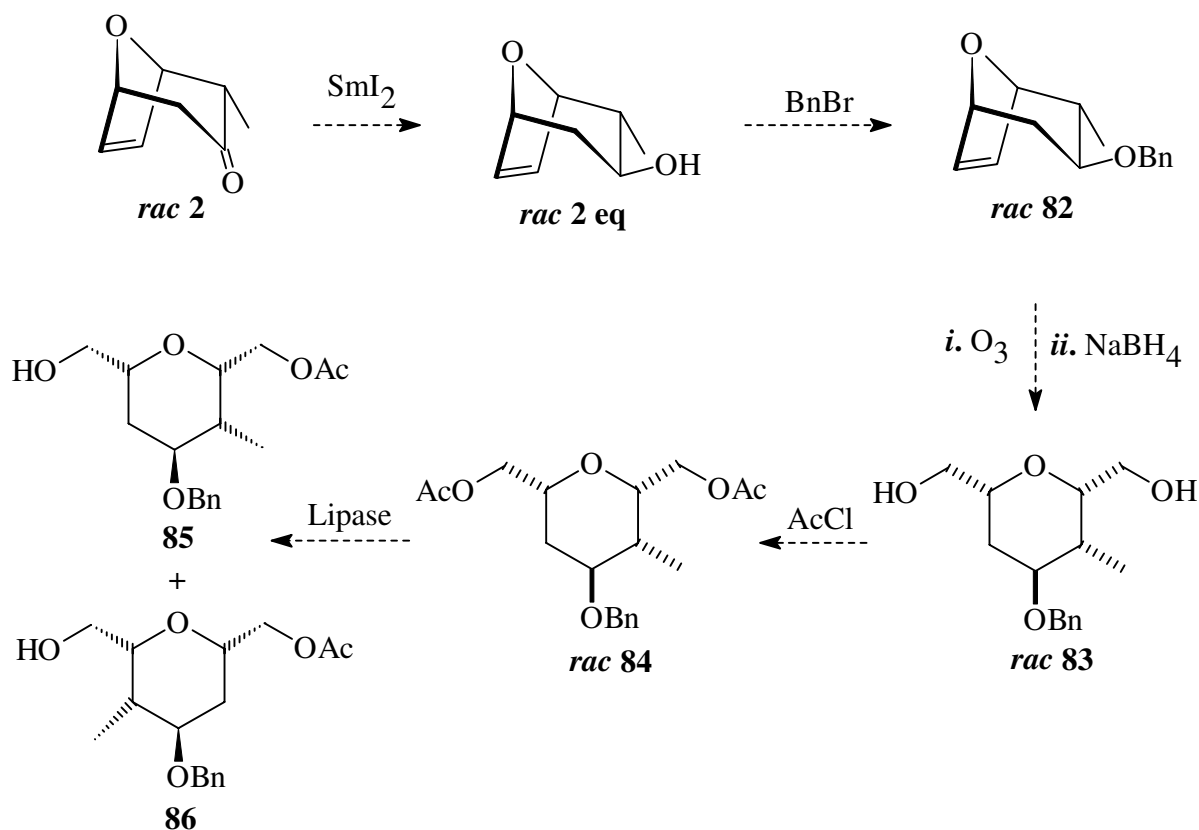
Deutlich ist der große Abstand zwischen Hydroxymethyl- und Methylestergruppe zu erkennen. Gleichzeitig erkennt man die raumerfüllende TBDMS-Schutzgruppe, die als konformativer Anker wirkt und jede Bewegung des Sechsrings verhindert.

Diese Beobachtung widerspricht dem Ergebnis, das M. Nowakowski bei seinen Versuchen zum Oxakokain^{9b} erzielte. Er beobachtete, daß der Methylester nach der Reduktion der Carbonylfunktion äquatorial steht, was Voraussetzung für diese Synthese war. Er reduzierte das Keton allerdings bei 0°C mit NaBH₄. Die höheren Temperaturen und die fehlende Komplexierung durch CeCl₃ könnten zu einer Equilibrierung des Methylesters geführt haben. Es kann jetzt davon ausgegangen werden, daß auch das Methylcyanoformiat bei der Acylierung aufgrund der Konkav-/Konvex-Lenkung bei Oxabicyclen von oben angreift. Darum nimmt der Methylester eine axiale Position ein.

Diese am Ende der Reaktionssequenz gemachte Beobachtung eröffnet gleichzeitig eine neue Synthesemöglichkeit. Eine Equilibrierung des β -Ketoester ***rac* 55** zum äquatorialen Epimer könnte möglich sein. I. Rose^{6c} konnte einen α -Oxysubstituenten vollständig in das äquatoriale Epimer equilibrieren. Durch diesen zusätzlichen Schritt könnte die Strategie der asymmetrischen Synthese *via* Methylester und intramolekulare Lactonisierung vielleicht doch noch durchgeführt werden. Dies wäre ein Ansatzpunkt für eine neue Arbeit auf diesem Gebiet.

4.7.3. Versuch der asymmetrischen Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit durch enzymatische Verseifung

In der organischen Chemie ist die Differenzierung enantiotoper Gruppen von größter Wichtigkeit. Dabei sind besonders die katalytischen Varianten von Interesse. Gerade in der jüngsten Zeit hat es auf dem Gebiet der asymmetrischen, katalytischen Synthese gewaltige Fortschritte gegeben⁵². Die Enzym-katalysierten Reaktionen haben darin ihren festen Platz und es sind seit einiger Zeit für verschiedene Syntheseprobleme spezielle Enzyme gefunden worden. Eine Übersicht über die Einsatzmöglichkeiten von Enzymen in der organischen Synthese bieten C. H. Wong und G. M. Whitesides in ihrem Buch⁵³. Des weiteren sind gerade in jüngster Zeit von T. Lampe⁵⁴ sehr gute Ergebnisse bei der enzymatischen Desymmetrisierung von *meso*-THP-Einheiten erzielt worden. Angeregt durch diese positiven Ergebnisse sollte auch an der Tetrahydropyraneinheit mit äquatorialer Methylgruppe eine enzymatische Desymmetrisierung durchgeführt werden. Ausgehend vom Bicycloketon **rac 2** sieht die Synthesestrategie folgendermaßen aus:



Schema 64

Die Ozonolyse des Benzylethers **rac 82** mit anschließender reduktiver Aufarbeitung sollte problemlos sein, denn bereits der TBDMS-geschützte Alkohol **rac 71** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen in hervorragender Ausbeute in das Diol umgewandelt werden. An die erschöpfende Acetylierung des Diols **rac 83** würde sich die enzymatische Verseifung anschließen. Würde dabei selektiv nur an einer Seite hydrolysiert, dann könnte man vielleicht die Regioisomere säulenchromatographisch trennen. Auf diese Weise würde man eine

⁵² Eine Übersicht: *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg. I. Ojima), VCH Weinheim **1993**

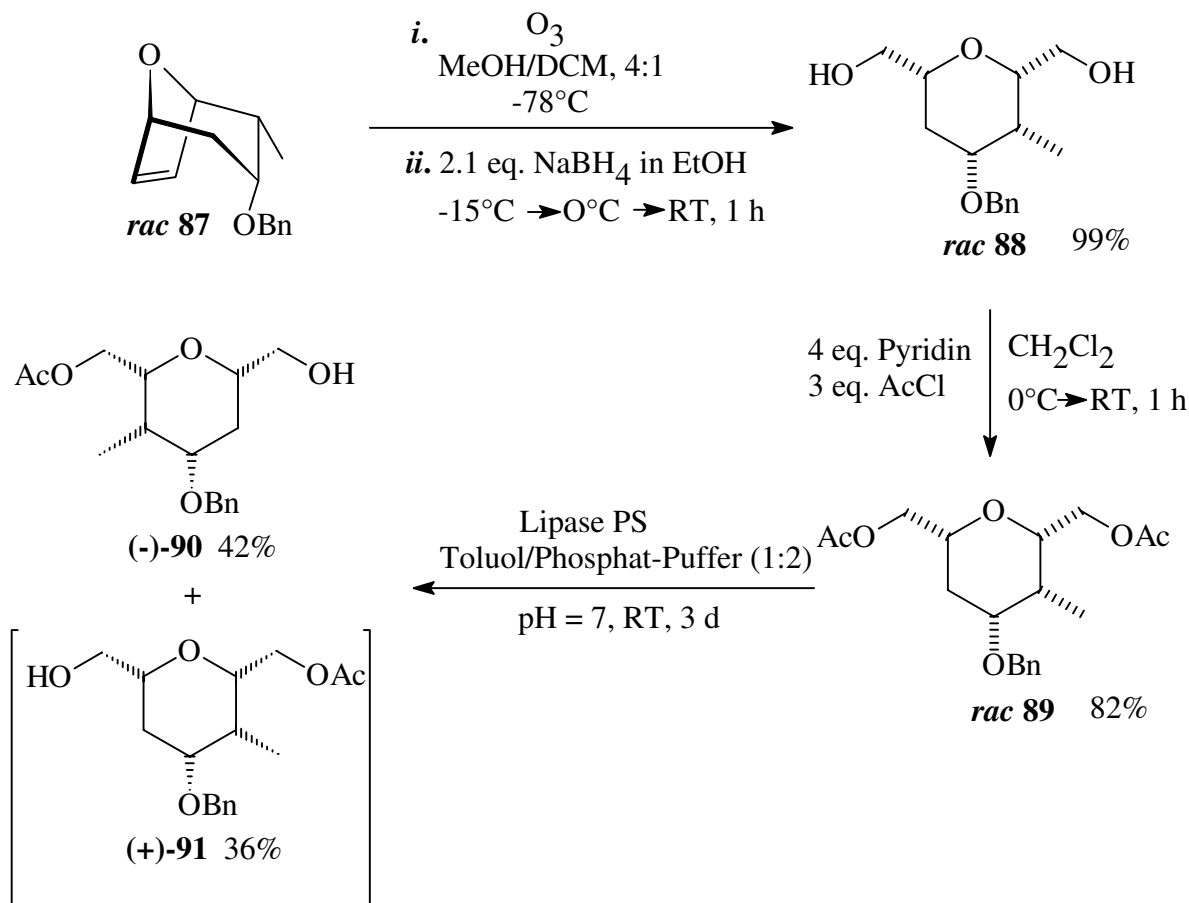
⁵³ C. H. Wong; G. M. Whitesides *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Elsevier Science Ltd. **1994**

⁵⁴ T. F. J. Lampe siehe *Ref. 46b*

doppelte Stereodifferenzierung durchführen. Die beiden Hydroxylgruppen wären differenziert und die beiden Enantiomere getrennt.

Enzymatische Verseifung am Modellsystem der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A*

Aufgrund dieser Überlegungen wurde mit der Synthese begonnen. Als Modell wurde zunächst der axiale Benzylether **rac 87** ausgewählt, der in großen Mengen einfach und kostengünstig darzustellen ist⁵⁵.



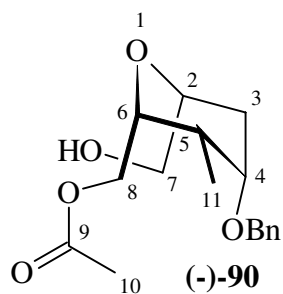
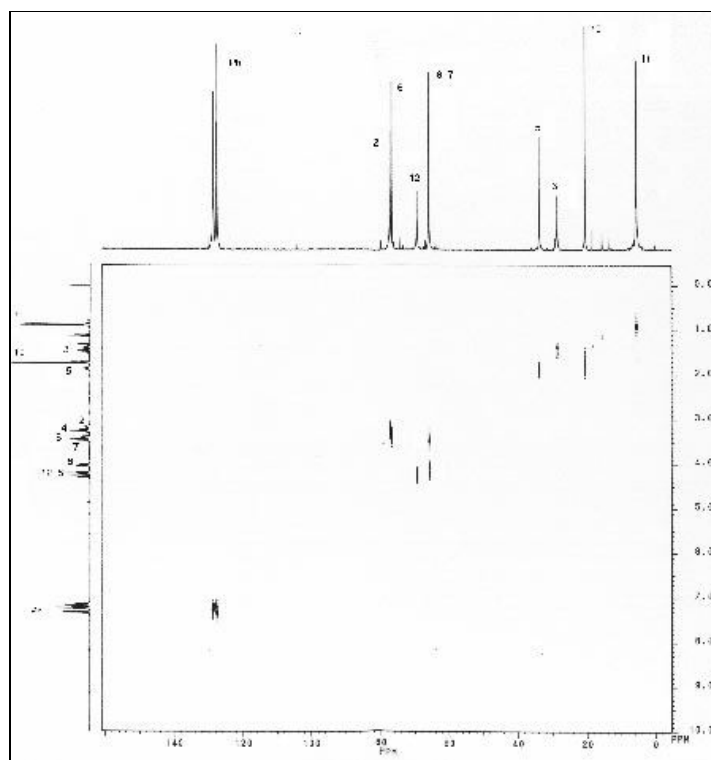
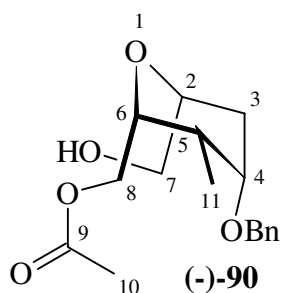
Schema 65

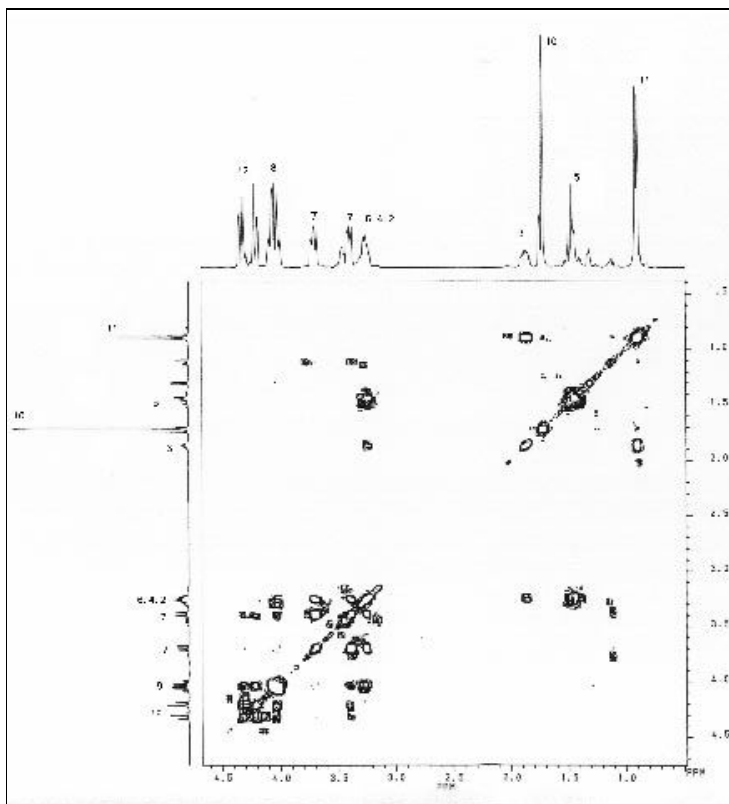
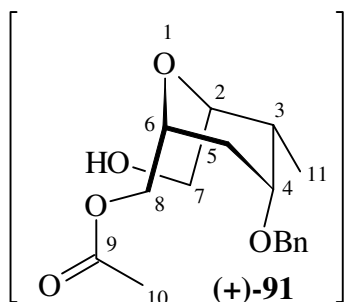
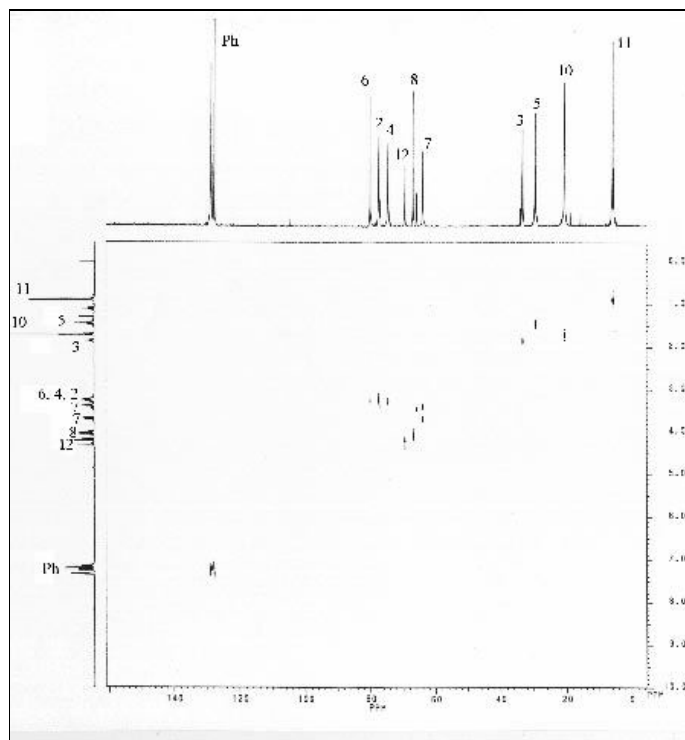
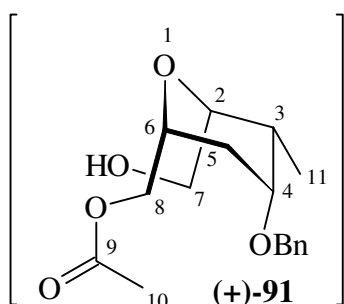
Der Benzylether **rac 87** ließ sich problemlos ozonolysieren und nach der Reduktion mit NaBH_4 konnte das Diol **rac 88** in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Auch die anschließende Acetylierung zu **rac 89** mit Acetylchlorid war in sehr guter Ausbeute möglich. Die enzymkatalysierte Hydrolyse erfolgte innerhalb von drei Tagen mit einer Lipase PS (Amano) aus *Pseudomonas cepacia*. Wie erhofft konnten die beiden vermeintlichen Regioisomere säulenchromatographisch getrennt werden. Als problematisch erwies sich die Bestimmung der absoluten und der relativen Konfiguration. Die Bildung der Monoalkohole (-)-**90** und (+)-**91** wurde durch das MS-Spektrum belegt. Die beiden Alkohole haben eine entgegengesetzte Drehung. C,H- und C,C-Cosy-Spektren legen eine Konfiguration für (-)-**90** und (+)-**91** wie oben abgebildet nahe. Speziell das C,H-Cosy-Spektrum von (-)-**90** (auf Seite 48) bestätigt die oben abgebildete relative Konfiguration. Es ist eine deutliche Kopplung von

⁵⁵ Zur Darstellung des Benzylethers **rac 87** siehe Kapitel 6.4.2.

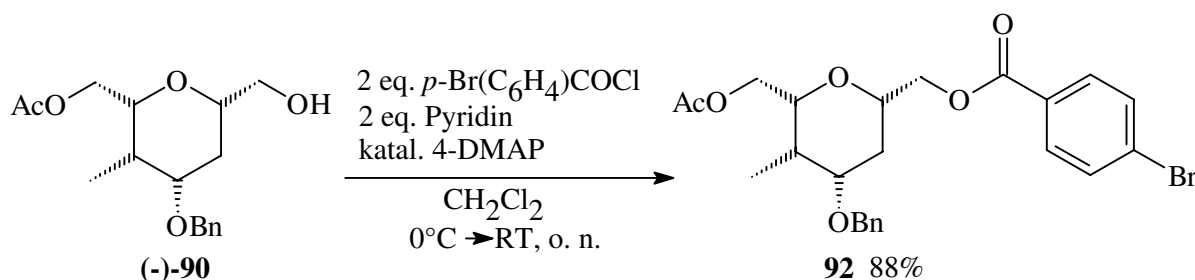
H-2 und H-3 zu sehen. Zusammen mit einer Interaktion von H-5 mit H-6 und H-11 ist dadurch die relative Konfiguration eindeutig bestimmt.

Die relative Konfiguration von (+)-**91** kann durch das C,H-Cosy-Spektrum (auf Seite 49) leider nicht eindeutig bestimmt werden, da die Signale der Brückenkopfprotonen H-6 und H-2 zusammenfallen. Dadurch ist keine zuverlässige Aussage über die relative Konfiguration von (+)-**91** möglich.

^1H , ^1H - und ^{13}C , ^1H -Cosy-Spektren von (-)-90**(-)-90: ^1H , ^1H -Cosy in C_6D_6** **(-)-90: ^{13}C , ^1H -Cosy in C_6D_6**

H,H- und C,H-Cosy-Spektren von (+)-91**(+)-91: H, H-Cosy in C_6D_6** **(+)-91: C, H-Cosy in C_6D_6**

Zur Klärung der absoluten und relativen Konfiguration sollte eine Röntgen-Kristallstruktur-Analyse durchgeführt werden. Dazu wurde der Monoalkohol **(-)-90** unter Standardbedingungen mit *para*-Brombenzoylchlorid zum *para*-Brombenzoat **92** umgesetzt.

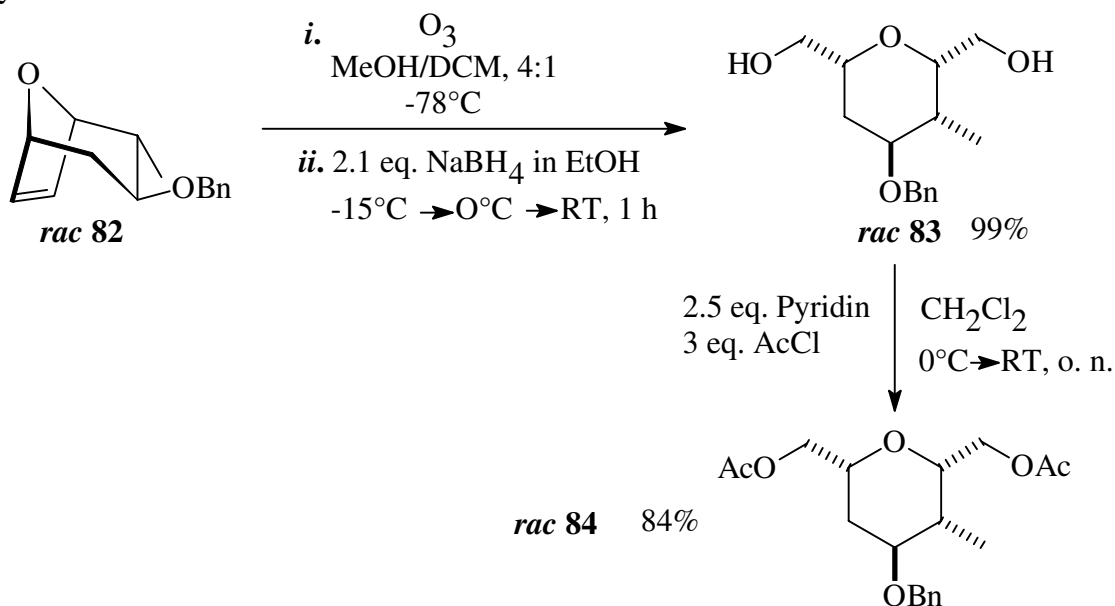


Schema 66

Leider konnte das *para*-Brombenzoat **92** auch nach intensivsten Bemühungen nicht zur Kristallisation gebracht werden. Die absolute und relative Konfiguration der Monoalkohole **(-)-90** und **(+)-91** ist daher nicht mit 100%iger Sicherheit geklärt. Aus diesem Grunde wurde auch auf die Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **(-)-90** und **(+)-91** verzichtet. Nachdem die Darstellung der Monoalkohole **(-)-90** und **(+)-91** am Modellsystem mit der Lipase PS so gut gelungen war, wurde die Synthesesequenz am Originalsystem durchgeführt.

Enzymatische Verseifung an der C₆-C₁₂-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A*

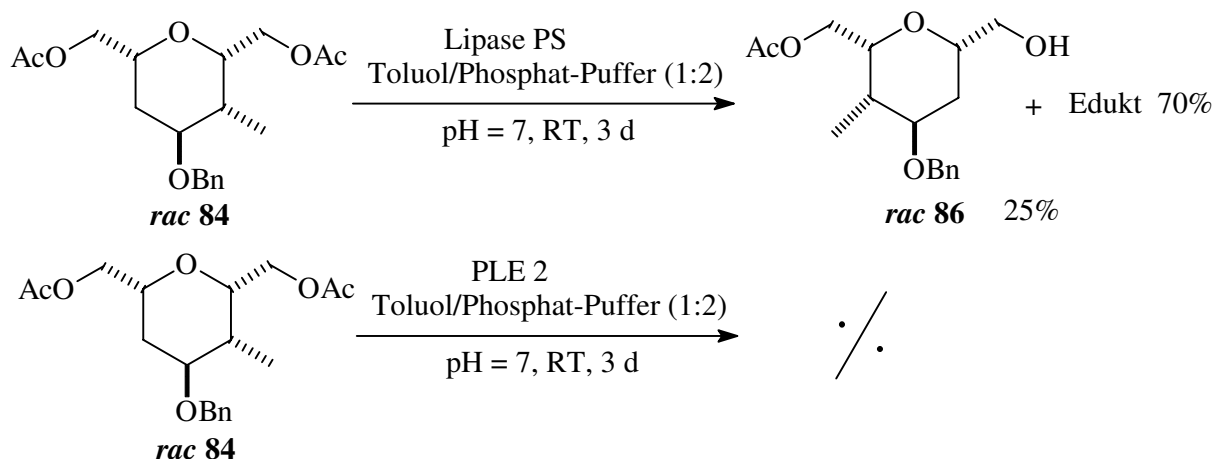
Nach den vielversprechenden Ergebnissen bezüglich der Stereodifferenzierung am Modellsystem wurde mit der Synthese am Originalsystem begonnen. Dazu wurde der Benzylether mit äquatorialer Stereochemie *rac* **82**⁵⁶ ozonolytisch gespalten, reduziert und acetyliert.



Schema 67

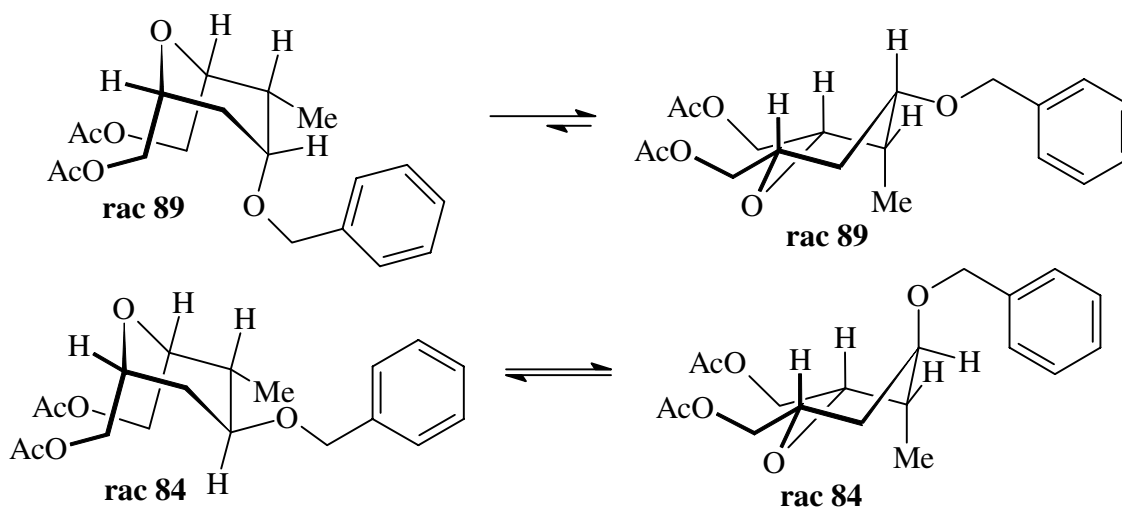
⁵⁶ Zur Darstellung des Benzylethers **rac 82** siehe Kapitel 6.5.1.

Dieser Teil der Synthese konnte problemlos auf das äquatoriale Epimer übertragen werden. Wider erwarten gelang die enzymkatalysierte Hydrolyse des Diacetats **rac 84** leider nicht.



Schema 68

Die Lipase PS (Amano) zeigte nur geringe Aktivität und keine Selektivität. Es entstand ein Gemisch aus den regioisomeren Monoalkoholen **rac 86**, das sich säulenchromatographisch nicht trennen ließ⁵⁷. Hauptsächlich wurde nicht umgesetztes Diacetat **rac 84** zurückgewonnen. Die Esterase PLE 2⁵⁸ zeigte überhaupt keine Aktivität, es wurde nur Edukt zurückgewonnen. Das Epimer mit dem äquatorialen Benzylether **rac 84** scheint für die enzymkatalysierte Hydrolyse weniger geeignet zu sein als das Epimer mit axialem Benzylether **rac 89**. Nach der ozonolytischen Spaltung können im Isomer **rac 89** alle großen Substituenten, auch die große Benzylschutzgruppe, eine äquatoriale Position einnehmen. Dadurch wird der Sechsring-Sessel stabilisiert und seine Konformation festgelegt. Ein Flippen des Rings wird erschwert, das Enzym kann selektiv die Hydrolyse auf nur einer Seite katalysieren. Ist die Benzylschutzgruppe in einer äquatorialen Stellung wie in **rac 84**, dann können entweder die beiden Acetoxymethylgruppen oder die Benzylethergruppe eine äquatoriale Position einnehmen. Irgendein großer Substituent wird immer in eine axiale Position gezwungen, wodurch der Sechsring-Sessel destabilisiert wird. Es kommt zu einem Flippen, die Selektivität der Enzymkatalyse geht verloren. In Schema 69 ist dieser Sachverhalt dargestellt.



Schema 69

⁵⁷ Identifizierung durch H, H- und C, H-Cosy-Spektren siehe exp. Teil

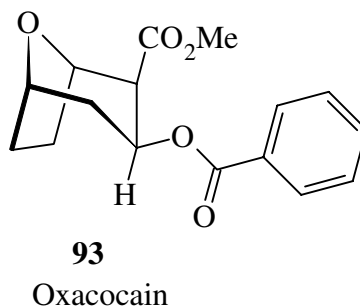
⁵⁸ Esterase from hog liver; Fluka; $M_r \sim 162000$ lyophilized

Die asymmetrische Synthese der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A* durch enzymatische Verseifung wurde nicht weiter verfolgt, da die Ergebnisse wenig Anlaß zur Hoffnung auf Erfolg gaben. Hat das Substrat die richtige Stereochemie (äquatoriale Benzylethergruppe) wie in **rac 84**, dann besitzen die hier untersuchten Enzyme keine Aktivität und Selektivität. Ein Umweg über das falsche Stereoisomer **rac 89** mit anschließender Inversion des Alkohols erscheint wenig sinnvoll. Zwei zusätzliche Stufen, die die Synthese nicht nach vorne treiben und die außerdem noch Schutzgruppenmanipulationen erfordern, sind in einer konvergenten Naturstoffsynthese nicht angebracht. Neueste Ergebnisse im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann, die von P. Schäfer⁵⁹ erzielt worden sind, haben die asymmetrische Synthese der C6 - C12-THP-Einheit prinzipiell gelöst. Dabei wird ein enantiomerenreiner Silylenolether ozonolytisch gespalten, wodurch die Seitenketten der Tetrahydropyraneinheit chemodifferenziert werden. Auf diese Reaktion wird im Kapitel **6.5.1.** noch detailliert eingegangen.

⁵⁹ P. Schäfer Diplomarbeit in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**

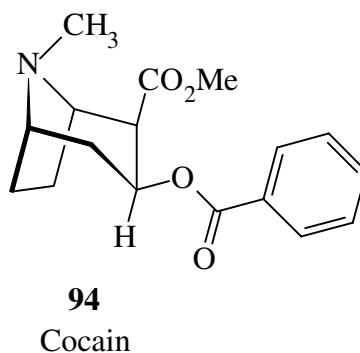
5. Oxacocain, das Oxaanalogon des Cocains

Die für die Synthese der C₆-C₁₂-Tetrahydropyraneinheit von *Lasonolid A* unerwünschte axiale Stellung der Methylestergruppe in **rac 55** (Kapitel 4.7.2.2.) ermöglicht allerdings die Synthese des Oxacocains **93**.



Schema 70

Das Cocain **94** stellt den wohl bekanntesten Vertreter der Tropanalkaloide dar. Es wurde im Jahre 1860 von Wöhler⁶⁰ aus den Blättern der Cocapflanze (*Erythroxylon coca*) isoliert. In den Blättern findet man einen ca. 0.5-1%igen Alkaloidanteil, in der Hauptsache Cocain, weshalb die Blätter des Cocastrauches von den Andenbewohnern gekaut werden. Dabei wird Cocain freigesetzt, das einen Rauschzustand hervorruft, der unter anderem das menschliche Hungerzentrum betäubt. Erste Arbeiten zur Strukturaufklärung wurden von Lossen⁶¹ und Willstätter⁶² durchgeführt. Die absolute Konfiguration wurde durch Kovacs⁶³ und Gabe⁶⁴ bestimmt. Das Cocain **94** besteht aus dem 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst der Tropanalkaloide, das an C-2 mit einer axialen Methylestergruppe und an C-3 mit einer äquatorialen Benzoat-Funktion substituiert ist.



Schema 71

Während die anregende Wirkung des Cocains schon seit 1000 Jahren bekannt ist, wurde das pharmakologische Spektrum und das Suchtpotential erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts erkannt. Cocain wirkt lokal anästhesierend und wurde 1884 zum erstenmal bei Operationen

⁶⁰ F. Wöhler *Nachr. Gesellsch. Wissensch. Göttingen* **1860**, 10, 111

⁶¹ W. Lossen *Ann. Chem.* **1862**, 121, 372

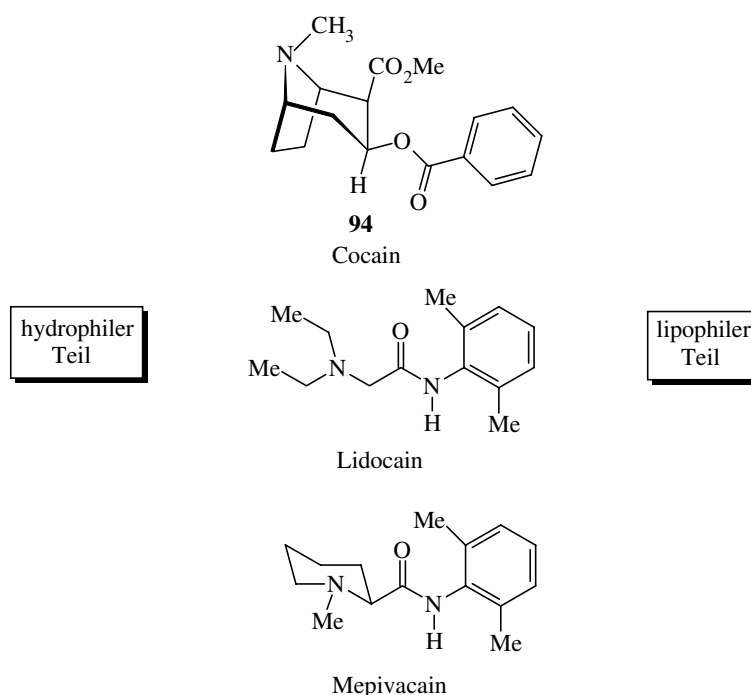
⁶² R. Willstätter *Ann. Chem.* **1923**, 434, 111

⁶³ Ö. Kovacs *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 892

⁶⁴ E. J. Gabe *Acta Crystallogr.* **1963**, 16, 796

eingesetzt. Heute wird es wegen seiner suchterzeugenden Wirkung fast nur noch als Lokalanästhetikum in der Augenheilkunde angewandt. Cocain blockiert vorübergehend und reversibel die Weiterleitung von Nervenimpulsen, indem es die Permeabilität der Nervenmembranen für Natrium-Ionen herabsetzt⁶⁵. Dies geschieht durch Einlagerung des Lokalanästhetikums in die Axonmembran, wodurch die Natriumkanäle blockiert werden. Gleichzeitig erhöht die protonierte Form des Cocains im Membranbereich die Anzahl der positiven Ladungen, die den Durchtritt von Natrium- und Kaliumionen erschweren. Durch die Blockade der Natriumkanäle wird die Depolarisation des Axons verhindert, die Schmerzweiterleitung wird unterbrochen. Neben diesen lokalanästhetischen Eigenschaften besitzt das Cocain, wie oben auch schon erwähnt, antriebssteigernde und stimmungsaufhellende Wirkung, die zu einer sehr großen Sucht- und damit Vergiftungsgefahr führt. Die Wirkung als indirektes Sympathomimetikum wird auf die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt zurückgeführt. Nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und Erregung dopaminergischer Rezeptoren kann es zusätzlich als zentrales Stimulans wirken. Diese Wirkung führt zu einem starken Mißbrauch des Cocains als illegale Droge. Häufiger Gebrauch führt zu psychischer Abhängigkeit, eine physische Gewöhnung tritt nicht ein. Allerdings kann die psychische Abhängigkeit so stark werden, daß es aufgrund von hohen Einnahmedosen zu Vergiftungen und sogar zum Tod durch Herz- und Atmungslähmung kommt⁶⁶. Daher sind die Bemühungen der pharmazeutischen Chemie auf die Synthese von Verbindungen mit vergleichbarer anästhetischer, aber fehlender toxischer und suchterzeugender Wirkung gerichtet.

Lokalanästhetika weisen ein einheitliches Bauprinzip auf⁶⁷. Es handelt sich meist um sekundäre oder tertiäre Amine. Der Stickstoff ist über eine Zwischenkette mit einem lipophilen, meist von einem aromatischen Ringsystem gebildeten Molekülteil verbunden.



Schema 72: Bauprinzip der Lokalanästhetika

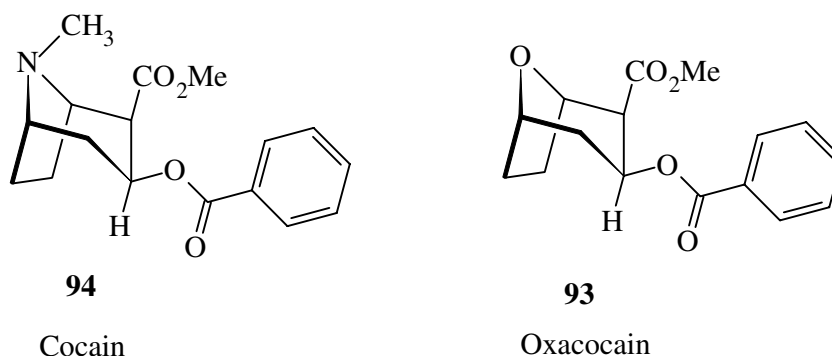
⁶⁵ E. Mutschler *Arzneimittelwirkungen*; wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart; 5. Aufl. **1986**

⁶⁶ *CD Römpp Chemie Lexikon*; Version 1.0; Georg Thieme Verlag; Stuttgart/New York **1995** sowie darin zitierte Literatur

⁶⁷ H. Lüllmann; K. Mohr; A. Ziegler *Taschenatlas der Pharmakologie*; Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York; 2., überarbeitete und erweiterte Auflage **1994**

Der Amincharakter bedeutet, daß Lokalanästhetika abhängig von ihrem pK_a -Wert und dem herrschenden pH-Wert entweder als ungeladenes Amin oder in der positiv geladenen Form des Ammonium-Kations vorliegen. Bei physiologischem pH-Wert liegen je nach pK_a -Wert ca. 5-50% des Wirkstoffs in der ungeladenen, lipophilen Form vor. Dieser Anteil ist wichtig, da das Lokalanästhetikum nur in dieser Form die Lipidbarrieren in das Zellinnere überwinden kann. Dagegen muß es die kationische Form in der Zelle annehmen, um seine Wirkung zu entfalten. Dies wird durch den im Zellinneren herrschenden pH-Wert bewerkstelligt.

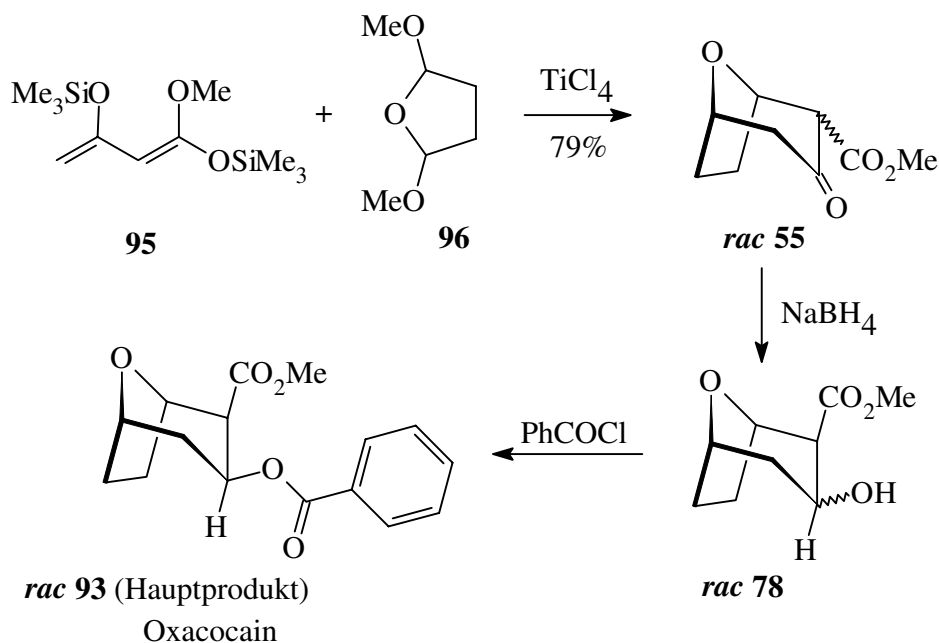
Aufgrund der vorangegangenen Überlegungen erschien es sinnvoll, ein Cocain-Analogon **93** zu synthetisieren, das vielleicht eine verbesserte anästhetische, aber keine toxische und suchterzeugende Wirkung besitzt. Dabei sollte das Cocain-Grundgerüst erhalten bleiben und nur das tertiäre Stickstoffatom mit der Methylgruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt werden.



Schema 73

5.1. Racemische Synthese des Oxacocains von T.-H. Chan

Die racemische Synthese des Oxaanalogons von Cocain ist bereits von T.-H. Chan *et al.* beschrieben⁶⁸ worden.



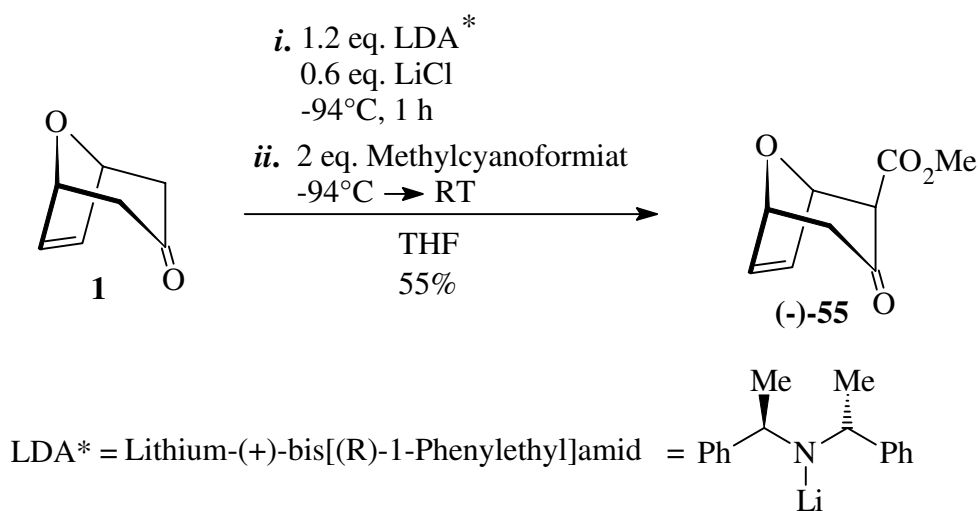
Schema 74

⁶⁸ T.-H. Chan; P. Brownbrige *Tetrahedron Lett.* **1979**, 46, 4437

Die Synthese begann mit einer Lewisäure-induzierten Aldolkondensation (Mukaiyama-Variante) von 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1-methoxybutadien **95** an 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran **96**. Der entstehende β -Ketoester *rac* **55** wurde mit NaBH₄ reduziert, wobei eine Mischung aus axialem und äquatorialem Alkohol *rac* **78** entstand. Die abschließende Veresterung mit Benzoylchlorid lieferte als Hauptprodukt das racemische Oxacocain *rac* **93**.

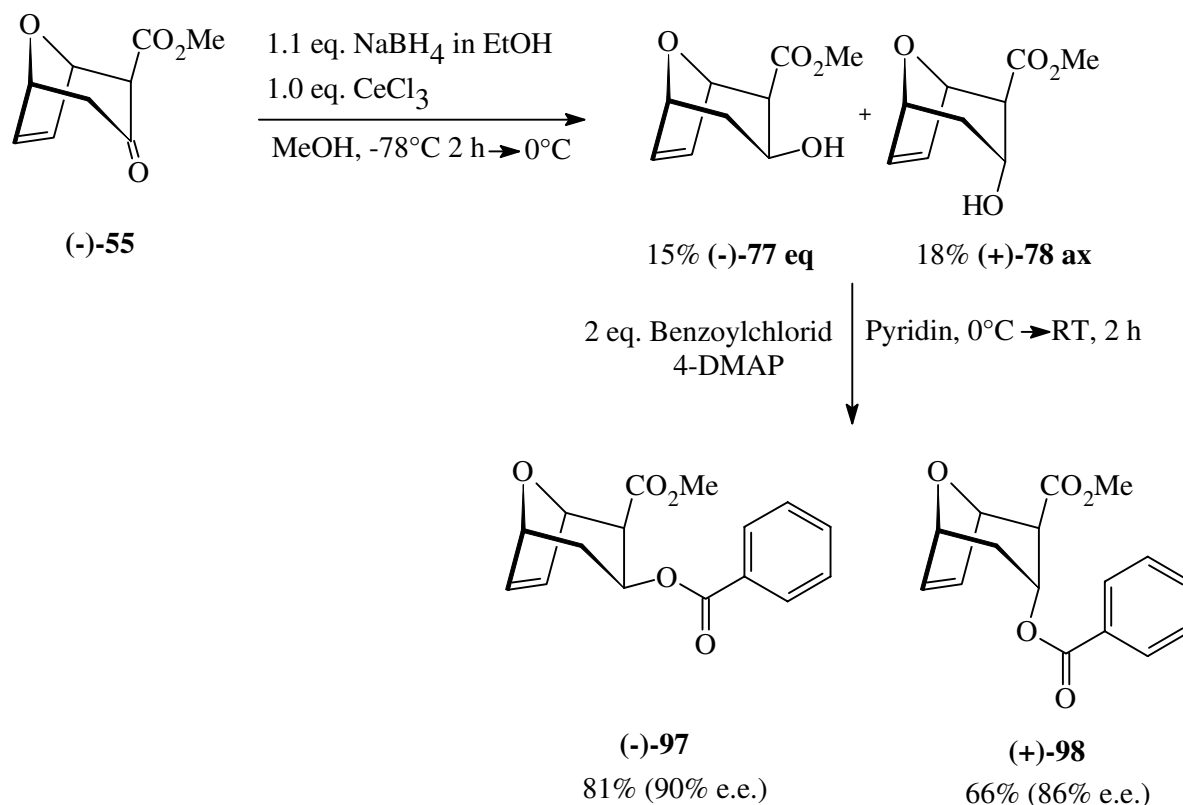
5.2. Asymmetrische Synthese des 6,7-Dehydro-8-oxacocains

Inspiriert durch die Ergebnisse zur asymmetrischen Synthese der C6 - C12-THP-Einheit des *Lasonolids A*, wurde die enantiomerenreine Synthese des Oxacocains in Angriff genommen. Das Stammbicycloketon **1** wurde mit Lithium-(+)-bis[(*R*)-1-Phenylethyl]amid deprotoniert und dann bei -94°C mit Methylcyanoformiat abgefangen.



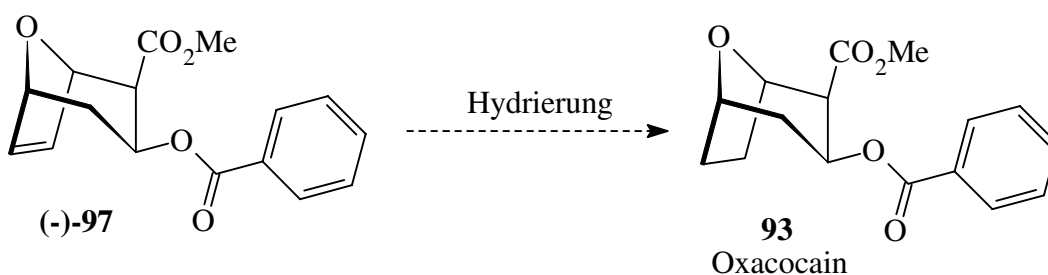
Schema 75

Der β -Ketoester (-)-**55** konnte in guter Ausbeute isoliert werden. Anschließend wurde der Ester (-)-**55** mit NaBH₄/CeCl₃ (Luche- Bedingungen) reduziert, wodurch die beiden epimeren Alkohole (-)-**77 eq** und (+)-**78 ax** erhalten wurden (Schema 76).



Schema 76

Die Sequenz wurde durch eine Veresterung mit Benzoylchlorid abgeschlossen. Durch diese Synthese ist erstmals die Darstellung des 6,7-Dehydro-8-oxacocains **(-)-97** in hoher Enantio-merenreinheit (90% e. e.) gelungen. Gleichzeitig wurde auch das axiale Epimer **(+)-98** synthetisiert, da die beiden epimeren Alkohole **(-)-77 eq** und **(+)-78 ax** säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Vielleicht besitzt auch **(+)-98** interessante biologische Eigenschaften⁶⁹. Auf eine Hydrierung der Doppelbindung wurde verzichtet, weil gerade diese Doppelbindung eine Möglichkeit zu zusätzlicher Funktionalisierung bietet.



Schema 77

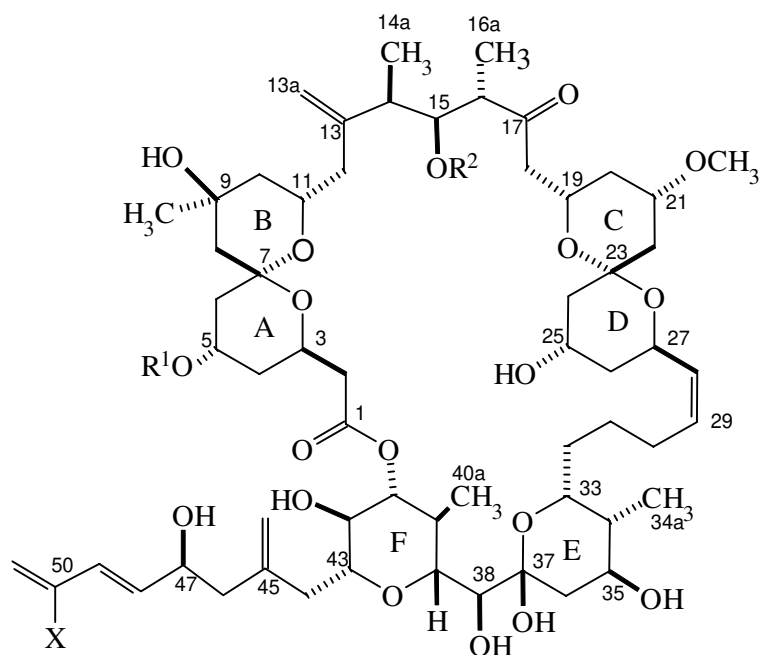
⁶⁹ Die racemische Darstellung des Allo pseudococains gelang bereits F. I. Carroll; M. L. Coleman; A. H. Lewin *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 13 und M. Nowakowski *Ref.* 9b

6.3. Fazit aus der enantiomerenreinen Synthese des 6,7-Dehydro-8-oxacocains

Die asymmetrische Synthese des 6,7-Dehydro-8-oxacocains (-)-**97** ist ausgehend vom Stamm-bicycloketon **1** in drei Stufen in hoher Enantiomerenreinheit möglich. Durch eine simple Hydrierung gelangt man direkt zum Oxacocain **93**. Gerade die Doppelbindung bietet auch eine Möglichkeit zur zusätzlichen Funktionalisierung durch z. B. Epoxydierung oder Dihydroxylierung. Dadurch könnten neue hydrophile Gruppen eingeführt werden, was die biologische Aktivität günstig beeinflussen könnte. Biologische Untersuchungen von (-)-**97** und (+)-**98** könnten das pharmakologische Potential dieser neuen Verbindungen klären.

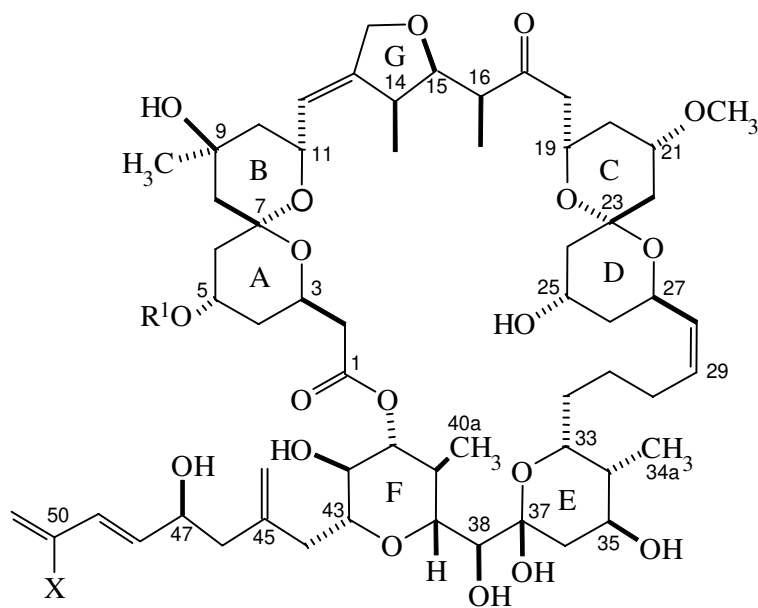
Damit hat das Oxabicyclenkonzept *via* asymmetrischer Deprotonierung des Stamm-bicycloketons **1** und Abfangen mit geeigneten Elektrophilen sein Potential ein weiteres Mal eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Mit diesem Konzept lassen sich enantiomerenreine Naturstoffbausteine stereo- und enantioselektiv aufbauen.

6. Die Spongistatine als Syntheseziel



Spongistatine

- 1: X = Cl, R¹ = R² = Ac
 2: X = H, R¹ = R² = Ac
 3: X = Cl, R¹ = H, R² = Ac
 4: X = Cl, R¹ = Ac, R² = H
 6: X = H, R¹ = Ac, R² = H



Spongistatine

- 5: X = Cl, R¹ = H
 7: X = H, R¹ = H
 8: X = H, R¹ = Ac
 9: X = Cl, R¹ = Ac

Schema 78

6.1. Vorkommen und Struktur

George R. Pettit *et al.* sammelten 1986 im Indischen Ozean bei den Malediven einen schwarzen Schwamm der Gattung *Hyrtios sp.*. Sie fanden sehr schnell heraus, daß sich in seinem Gewebe potentielle anticancerogene Wirkstoffe befanden. Aber aufgrund der zunächst nur geringen Aktivität wurde den Extrakten keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Erst als sich die Aktivität von Schlüsselfractionen extrem erhöhte, wurde diesem Projekt wieder größere Aufmerksamkeit zuteil, und es wurden neue Schwämme am gleichen Ort gesammelt⁷⁰. Der Arbeitsgruppe gelang es, aus 400 kg feuchter Schwammmasse 13.8 mg ($3.4 \cdot 10^{-7}\%$) *Spongistatin 1* zu isolieren und zu charakterisieren.

Es handelt sich um ein 32-gliedriges Makrolacton mit einem Chloratom und 24 Chiralitätszentren. Lange Zeit waren die Chiralitätszentren ein Problem, und selbst heute ist ihre Stereochemie noch immer nicht eindeutig aufgeklärt, da eine Röntgenstrukturanalyse fehlt. Aber mit der Strukturaufklärung des *Spongistatin 1* wurden auch andere Inhaltsstoffe des Schwammes charakterisiert. Durch strukturellen Vergleich mit dem *Spongistatin 1* konnten *Spongistatin 2* und *Spongistatin 3* identifiziert werden. Diese beiden Makrolide unterscheiden sich durch das Fehlen des Chloratoms im *Spongistatin 2* und durch unterschiedliche Acetylierung beim *Spongistatin 3* von *Spongistatin 1*.

Aus dem südafrikanischen Rotschwamm der Gattung *Spirastrella spinispirulifera* isolierte die Arbeitsgruppe um Pettit 1981 bereits das *Spongistatin 4*, dessen Struktur aber erst durch Vergleiche mit dem *Spongistatin 1-3* aufgeklärt werden konnte. Durch ähnliche Strukturkorrelationen konnten aus dem Rotschwamm noch andere Inhaltsstoffe charakterisiert werden. Sie alle kommen in sehr geringer Konzentration im Schwammgewebe vor, und man kam so zu den *Spongistatinen 5-9*. Bei den *Spongistatinen 5, 7, 8* und *9* ist erstmals eine Veränderung in der Grundstruktur zu erkennen. Ein zusätzlicher Tetrahydrofuranring ist in das Molekül eingebaut. Das *Spongistatin 6* besteht wieder aus dem einfachen Grundgerüst ohne Tetrahydrofuranring.

Interessanterweise haben andere Arbeitsgruppen gleiche Strukturen aus Schwämmen derselben Gattung isoliert, die an unterschiedlichen Orten gesammelt worden sind. Oder sie isolierten diese Verbindungen aus Schwämmen einer anderen Gattung. Kobayashi *et al.*⁷¹ isolierten aus einem Schwamm der Gattung *Hyrtios altum* aus dem Okinawa-See das *Altohyrtin A*, das strukturell mit dem *Spongistatin 1* übereinstimmt. Fusetani *et al.*⁷² konnten aus dem Schwamm der Gattung *Cinachyra* von der Hachijo-jima-Insel das *Cinachyrolid A* isolieren, das dieselbe Struktur wie *Spongistatin 4* besitzt.

Durch diese Übereinstimmungen ist man jetzt auch der absoluten Stereochemie der *Spongistatine* nähergekommen. Die absolute Stereochemie des *Spongistatin 1* ist durch die Strukturaufklärung von Kobayashi *et al.*⁷³ am *Altohyrtin A* identifiziert worden. Wie oben erwähnt handelt es sich um identische Moleküle, und die absolute Stereochemie am *Altohyrtin A* wurde durch Darstellung der Mosher-Ester bestimmt.

Das Auftreten von identischen Verbindungen in unterschiedlichen Schwämmen spricht für die schon eingangs erwähnte These, daß die biologisch aktiven Substanzen von symbiotisch lebenden Bakterien erzeugt werden.

⁷⁰ G. R. Pettit *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812 sowie darin zitierte Literatur

⁷¹ M. Kobayashi; S. Aoki; H. Sakai; N. Kawazoe; N. Kihara; T. Sasaki; I. Kitagawa *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2795

⁷² N. Fusetani; K. Shinoda; S. Matsunaga *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3977

⁷³ M. Kobayashi; S. Aoki; I. Kitagawa *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1243

6.2. Biologische Aktivität und Wirkungsweise als Cytostatikum

Biologische Aktivität

Die biologische Aktivität der Spongistatine besteht in einer sehr starken cytostatischen und antineoplastischen Wirkung. Die Spongistatine repräsentieren eine der potentesten Wirkstoffklassen, die bislang vom US NCI (U. S. National Cancer Institute) getestet worden sind. Das US NCI testete sie *in vitro* an 60 hoch chemoresistenten menschlichen Krebszelllinien und es wurde eine bislang unübertroffene Wachstumshemmung gefunden³⁵. Sie zeigen eine sehr starke Wachstumsinhibierung bei Melanomen, Lungen-, Darm- und Hirncarcinomen. Dabei ist das Wirkungsprofil vom *Spongistatin 1* gegen humane Krebszelllinien des NCI- Screeningprogramms das Beste, das bisher gefunden worden ist⁷⁰. Zum Beispiel ist die Konzentration, die zu einer 50%igen Wachstumshemmung führt, 10^{-10} M. Zum Vergleich sind in der folgenden Tabelle einige IC_{50} -Werte (halbmaximale Wachstumshemmungskonzentration) gegenübergestellt⁷⁴.

Wirkstoff	IC_{50} [M]	
	PtK1 Zellen	L1210 Zellen
Spongistatin 1	$3 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-11}$
Halichondrin B	$5 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-10}$
Dolastatin 10	$3 \cdot 10^{-9}$	$6 \cdot 10^{-10}$
Vinblastin	$6 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-8}$
Colchicine	$8 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-8}$

Tabelle 4

Der Vergleich wurde an Nierenzellen der Känguruhratte (PtK1 Zellen) und an Leukämiezellen (L1210 Zellen) durchgeführt. Diese Aktivität setzt sich in den Zelllinien von Darm-, Nieren-, Eierstock- und Brustcarcinomen fort. Auch die laufenden *in vivo* Testergebnisse sind sehr vielversprechend⁷⁰.

Wirkungsweise als Cytostatikum

Cytostatika sind Substanzen, die toxisch auf körpereigene Zellen wirken und so das Zellwachstum hemmen. Davon sind besonders schnellwachsende Zellen betroffen, wie sie in Tumoren und Leukämien vorliegen. Daher versteht man unter Cytostatika meist Chemotherapeutika gegen Krebs. Trotz vielfältiger Ansätze ist eine einheitliche Wirkungsweise der Cytostatika bislang nicht zu erkennen. So ist unter anderem an eine Hemmung der Proteinsynthese zu denken, die über einen Angriff auf die Desoxyribonucleinsäure, Ribonucleinsäure oder auf regulierende Systeme herbeigeführt werden kann. Manche Cytostatika greifen Nucleoproteine an, während die Mitosehemmer allgemeinere Wirkungen zeigen. Andere Cytostatika wiederum hemmen wichtige Enzyme. Allen gemein ist, daß sie zumeist mikroskopisch beobachtbare Störungen des Chromosomenverhaltens bei der Zellteilung hervorrufen. Ein Nachteil fast aller Cytostatika

⁷⁴ R. Bai; Z. A. Cichacz; C. L. Herald; G. R. Pettit; E. Hamel *Mol. Pharmacol.* **1993**, 44, 757

ist, daß sie stark toxisch sind und darüberhinaus ihrerseits als Carcinogene und/oder Mutagene wirken. Dennoch hat sich die Chemotherapie in der Behandlung maligner Tumore zu einer sehr wichtigen Behandlungsmethode entwickelt.

Spongistatin 1 gehört zu der Gruppe der Mitosehemmer, die zu einem sehr späten Zeitpunkt während der Zellteilung eingreifen.

Die mitotische Kernteilungsphase M

Die Mitose läuft recht unterschiedlich ab. Es lassen sich aber generell über einen Zeitraum von mehreren Stunden vier Phasen unterscheiden, die, durch typische Chromosomenbilder belegt, einen an sich kontinuierlichen Ablauf untergliedern⁷⁵.

Die Prophase: Die Chromosomen werden als fädige Strukturen sichtbar, weil sie sich durch Spiralisierung kontrahieren. Dadurch lassen sie sich in jeweils zwei identische Längshälften (Chromatiden) unterscheiden. Die Kernmembran und Nukleolen lösen sich auf, und die Centriolen wandern zu den Zellpolen. Dabei wird ein Spindelapparat aus tausenden von Mikrotubuli gebildet.

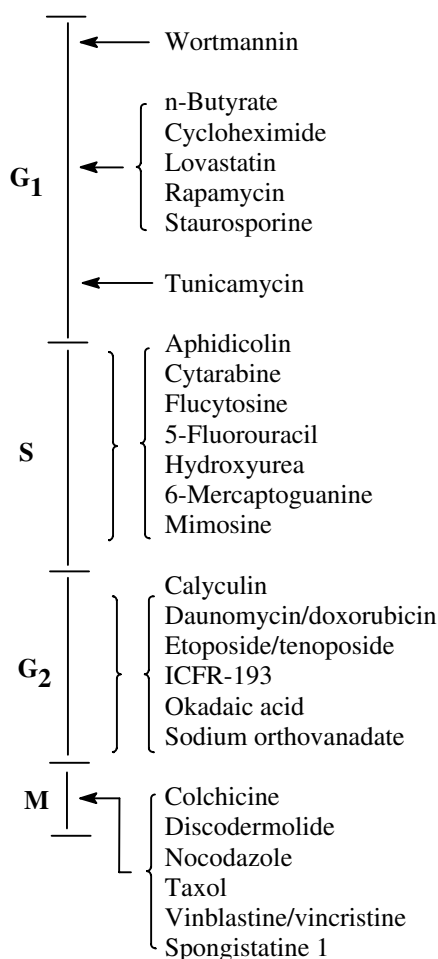
Die Metaphase: Die Chromosomen kontrahieren maximal und ordnen sich unter dem richtenden Einfluß der Spindel in der Äquatorialebene zur Äquatorialplatte an.

Die Anaphase: Die Chromatiden jedes Chromosoms trennen sich und wandern unter dem Einfluß des Spindelapparates mit dem Centromer voran, jeweils zu einem der beiden Zellpole.

Die Telophase: Sie umfaßt die Rückwandlung beider Chromosomengruppen in die Arbeitsform. Die Kernhülle erneuert sich aus Teilen des Endoplasmatischen Reticulums; in der Äquatorialebene bildet sich die trennende Biomembran, ein Ring von Actin und Myosin schnürt die Zelle ein.

Nachdem ein kompletter Zellzyklus durchlaufen worden ist, sind zwei genetisch identische Tochterzellen entstanden, die bis zum Beginn einer neuen Mitose als in der Interphase befindlich betrachtet werden. Die Mitose ist folglich ein Grundprozeß der Zellvermehrung.

⁷⁵ dtv-Atlas zur Biologie Band 1; Deutscher Taschenbuch Verlag GmbH & Co. KG, München 1984, 38



Schema 79 zeigt nun den Zellzyklus in linearer Form mit den Angriffspunkten verschiedener Cytostatika⁷⁶.

Erklärung der Beschriftung:

G₁: Präsynthesephase

S: Synthesephase

G₂: Postsynthesephase

M: Mitose, Kernteilungsphase

Wie man sieht greift das *Spongistatin 1* sehr spät im Zellzyklus ein. Es gehört zur Gruppe der Mitosehemmer. Sie verhindern die Mitose und machen dadurch eine Zellteilung unmöglich.

Mitosehemmer

Zu den Antimitotika zählen unter anderem Colchicin, Narcotin, Quecksilber-org.-Verbindungen, Chinone, Urethane, Cortison, L-Adrenalin und andere Hormone, Lost, Deuteriumoxid, Actinomycin, viele andere Antibiotika und viele Cytostatika, wie z. B. die Vinca-Alkaloide.

Die Mitosegifte lassen sich wie folgt einteilen:

Schema 79

1. Spindel-Gifte:

Sie beeinträchtigen den Spindelapparat in der Weise, daß die Chromosomen in der Metaphase nicht getrennt werden, wodurch sich Zellen mit nicht nur verdoppeltem, sondern 4-, 8-, 16-fachem Chromosomensatz bilden können. Diese Polyploidisierung wird beispielsweise durch Colchicin und Nocodazol hervorgerufen. Der Spindelapparat ist aus Mikrotubuli aufgebaut, die wiederum aus polymerisierten Tubulin-Untereinheiten bestehen. Colchicin und Nocodazol verhindern durch Bindung an Tubulin die Polymerisation zu Mikrotubuli und wirken so als Spindelgifte. Metallorganische Verbindungen vom Typ R-Hg-X oder entsprechende Verbindungen mit Pb, Bi, Sn, As und Sb treten wahrscheinlich mit den Disulfidbrücken des Spindelapparates in Wechselwirkung und verhindern so, daß die bei der Zellteilung wichtigen Thiolgruppen gebildet werden.

2. Chromosomen-Gifte

Chromosomen-Gifte führen zu Chromosomenschäden wie Verklebungen, Verklumpungen und Brüchen, die sich vielfach als Mutationen manifestieren (Lost, Urethan, Benzol und ionisierende Strahlung).

⁷⁶ D. T. Hung; T. F. Jamison; S. L. Schreiber *Chemistry & Biology* **1996**, 3, 623

3. Zellteilungs-Gifte

Sie verhindern gegen Ende der Telophase die Ausbildung einer neuen Zellmembran, so daß keine Zellteilung erfolgen kann und zweikernige Zellen entstehen (*p*-Dichlorbenzol und Theobromin).

Wirkungsweise der *Spongistatine*

Die *Spongistatine* gehören zur Gruppe der Antimitotika (Mitosehemmer) und greifen sehr spät in den Zellzyklus ein. Sie unterbinden die Ausbildung des Spindelapparats und wirken so als Spindel-Gifte. Sie verhindern die Tubulin-Polymerisation, indem sie an die Vinca-Alkaloid-Domäne der Tubulin-Monomere binden⁷⁷. Die Ausbildung eines Spindelapparates ist so nicht möglich, es kommt zur Polyploidisierung, und die Zelle ist nicht mehr teilungsfähig. Die *Spongistatine* wirken wie die dimeren Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin, die ebenfalls die Tubulin-Polymerisation verhindern und so die Zellteilung in der Metaphase hemmen. Diese beiden Alkaloide haben bereits große klinische Bedeutung in der Krebstherapie erlangt, vor allem in der Therapie der Leukämie.

Hervorzuheben bleibt, daß *Spongistatin 1* in bis dato unbekannt geringer Konzentration wirkt. So können höhere Konzentrationen vermieden werden, bei denen es zu cytotoxischen Nebenwirkungen kommt. Auch neueste *in vivo* und mechanistische Studien sind sehr vielversprechend, womit *Spongistatin 1* bereit zur präklinischen Entwicklung ist.

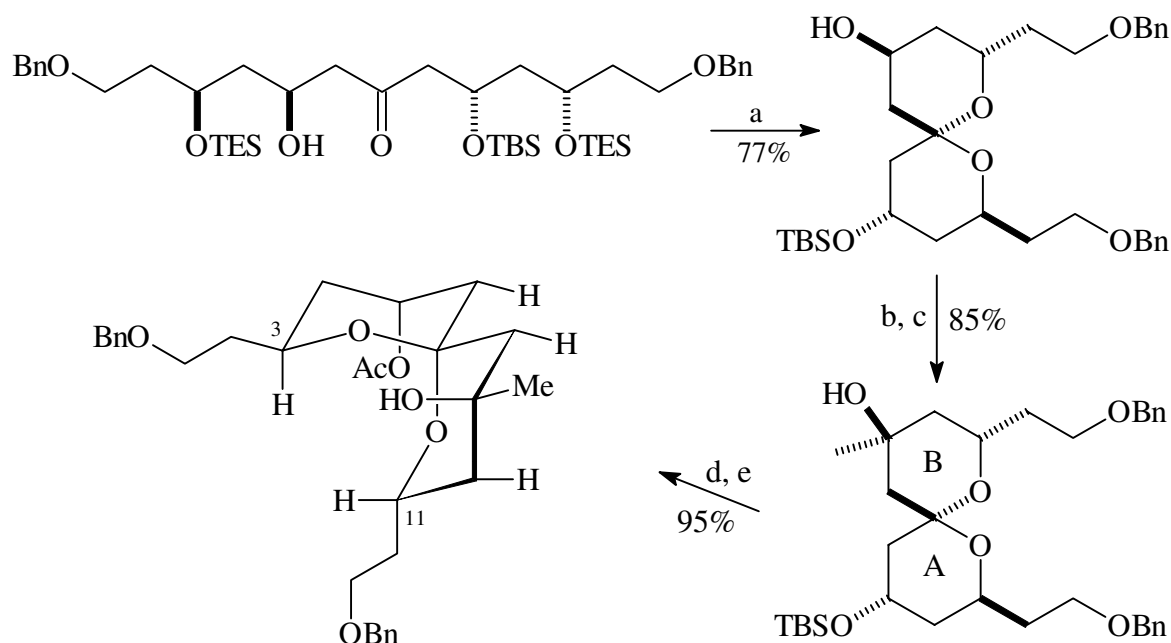
Strukturwirkungsbeziehungen bei den *Spongistatinen*

Abschließend muß erwähnt werden, daß die Aktivität der *Spongistatine 1-9* sehr unterschiedlich ist, obwohl nur geringe strukturelle Unterschiede zu erkennen sind. Es gibt keine zwingende Struktur-Aktivitäts-Beziehung, da die bekannten *Spongistatine* keinen definitiven Hinweis auf essentielle Funktionalitäten liefern. Der G-Ring ist für die biologische Aktivität nicht entscheidend, da er in mehr oder weniger aktiven Verbindungen vorhanden ist oder fehlt. Genauso verhält es sich mit den C-5 und C-15 Acetylgruppen, die in beiden mehr oder weniger aktiven Spongistatinderivaten zu finden sind. Dagegen scheint das Chloratom an C-50 für maximale Aktivität wichtig zu sein. Es ist in vier *Spongistatinen* mit der größten Aktivität (*1, 4, 5* und *9*) vorhanden. Das *Spongistatin 3* unterscheidet sich vom *Spongistatin 1* mit der größten Aktivität nur durch den Austausch der C-5 Acetylgruppe gegen eine Hydroxyfunktion.

⁷⁷ R. Bai; G. F. Taylor; Z. A. Cichacz; C. L. Herald; J. A. Kepler; G. R. Pettit; E. Hamel *Biochemistry* **1995**, *34*, 9714

6.3. Bislang veröffentlichte Synthesen zu Fragmenten des *Spongistatin 1*

Aufgrund ihrer außergewöhnlichen biologischen Aktivität sind das *Spongistatin 1* und damit auch die *Spongistatine 2,3,4* und *6* Ziel einer Totalsynthese geworden. Neben der Industrie beschäftigen sich auch verschiedene Arbeitskreise an den Universitäten mit der Totalsynthese des *Spongistatin 1*⁷⁸. In jüngster Zeit sind einige Veröffentlichungen zur Synthese von Spiroketalen und des F-Rings der südlichen Hälfte erschienen. Zuerst ist die Arbeit von M. M. Claffey und C. H. Heathcock⁷⁹ zu erwähnen, die ein Modell der A,B-Spiroketalen mit genau entgegengesetzter Stereochemie zum Naturstoff synthetisiert haben. Die Arbeitsgruppe von Ian Paterson⁸⁰ bediente sich der asymmetrischen Aldolreaktion mit (+)-Ipc₂BCl und (-)-Ipc₂BCl, um ihre acyclischen Vorläufer richtig konfiguriert aufzubauen. Sie erhielten die A,B-Spiroketalen in 11 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 32% und einer 92%igen Gesamtdiastereoselektivität. Dabei war es hilfreich, daß im *Spongistatin 1* das A,B-Spiroketal in der thermodynamisch günstigen Konformation vorliegt. Es wird durch einen doppelten anomeren Effekt und durch die äquatoriale Stellung der C-3- und C-11-Seitenketten stabilisiert. Darum war die stereoselektive Spiroketalisierung problemlos möglich. In Schema 80 sind die Spiroketalisierung und die letzten Transformationen zum A,B-Spiroketal des *Spongistatin 1* von I. Paterson *et al.* gezeigt.



a) PPTS, CH₂Cl₂/ MeOH (1:1), 20°C, 3 h; b) TPAP, NMO, MeCN, 4 Å gepulvertes Molekularsieb, 20° C, 1 h; c) MeMgBr, THF, -78°C → -20°C, 2 h; d) CSA, MeOH, 20°C, 2 h; e) Ac₂O/CH₂Cl₂ (4:1), DMAP, 20°C, 90 min.

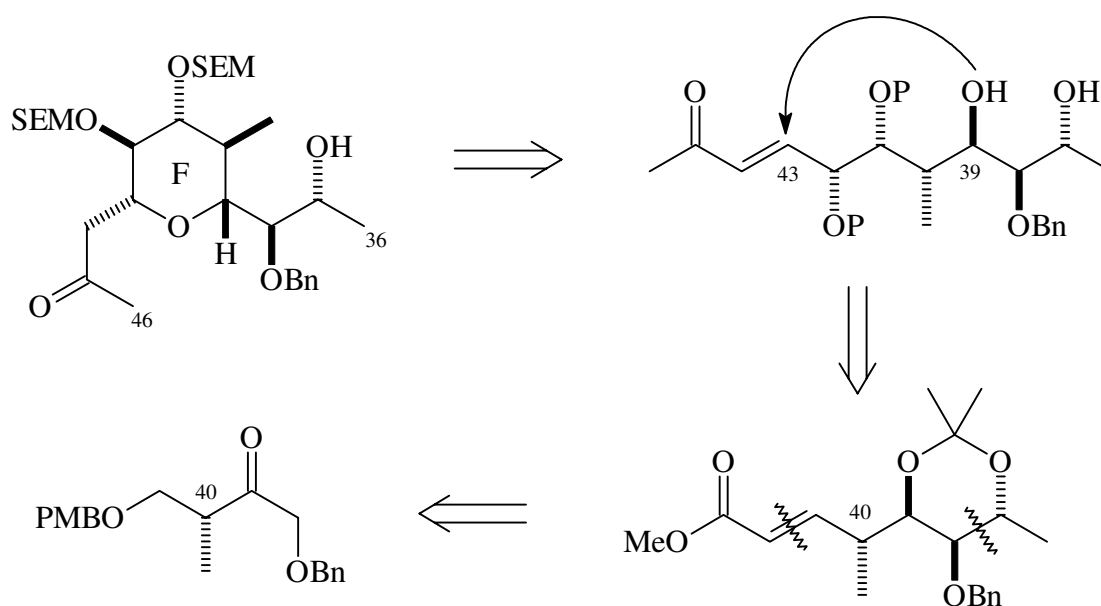
Schema 80

⁷⁸ D. Bradley *Chemistry in Britain* **1995**, 31 (12), 930

⁷⁹ M. M. Claffey; C. H. Heathcock *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7646

⁸⁰ I. Paterson; R. M. Oballa; R. D. Norcross *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8581

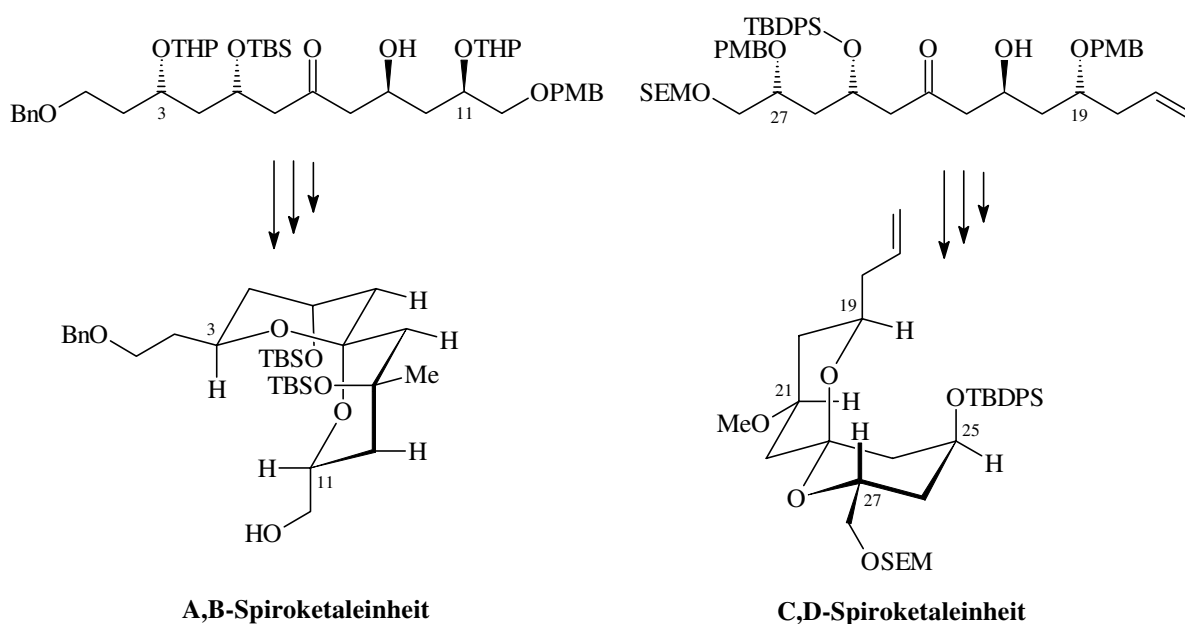
Neben der Spiroketal Synthese wird auch an einer Totalsynthese des *Spongistatin 1* gearbeitet, wie eine Veröffentlichung aus diesem Jahr zeigt. In dieser Veröffentlichung wird von Ian Paterson *et al.* die asymmetrische Synthese des C36 - C46-Fragments vorgestellt⁸¹. Die Untereinheit, die den F-Ring des *Spongistatin 1* enthält, wurde in 12 Stufen mit 28%iger Gesamtausbeute dargestellt. Wieder wurde die asymmetrische Aldolreaktion mit chiralen Borenolaten eingesetzt, um die acyclischen Vorläufer zu synthetisieren. Die Sharpless AD-Reaktion und eine intramolekulare Hetero-Michaelreaktion sind weitere Schlüsselreaktionen dieser Synthese. Abschließend mußte eine basenkatalysierte Equilibrierung durchgeführt werden, um die Tetrahydropyraneinheit F mit richtiger Stereochemie zu erhalten. In Schema 81 ist die Retrosynthese dieser Arbeit zu sehen.



Schema 81

⁸¹ I. Paterson; L. E. Keown *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5727

Zwei weitere Arbeiten zu den Spiroketalen A,B und C,D sind in diesem Jahr erschienen. Leo A. Paquette *et al.* haben ebenfalls ausgehend von acyclischen Vorläufern die Spiroketalen A,B⁸² und C,D⁸³ synthetisiert. Sie gelangten mit Hilfe der asymmetrischen Aldolreaktion und den Weinrebamiden zu stereochemisch richtig konfigurierten Vorläufern, die anschließend zum Spiroketal cyclisiert worden sind. Der Vorteil dieser Synthesen liegt in der unterschiedlichen Funktionalisierung der beiden Seitenketten an C-3 und C-11 für die A,B-Spiroketalen bzw. C-19 und C-27 für die C,D-Spiroketalen. Durch die unterschiedliche Funktionalisierung der Termini kommt es zu einer Chemodifferenzierung, und es kann mit der Elaboration der Seitenketten begonnen werden. Schema 82 zeigt die beiden acyclischen Vorläufer und die beiden Spiroketalen am Ende der Synthese.



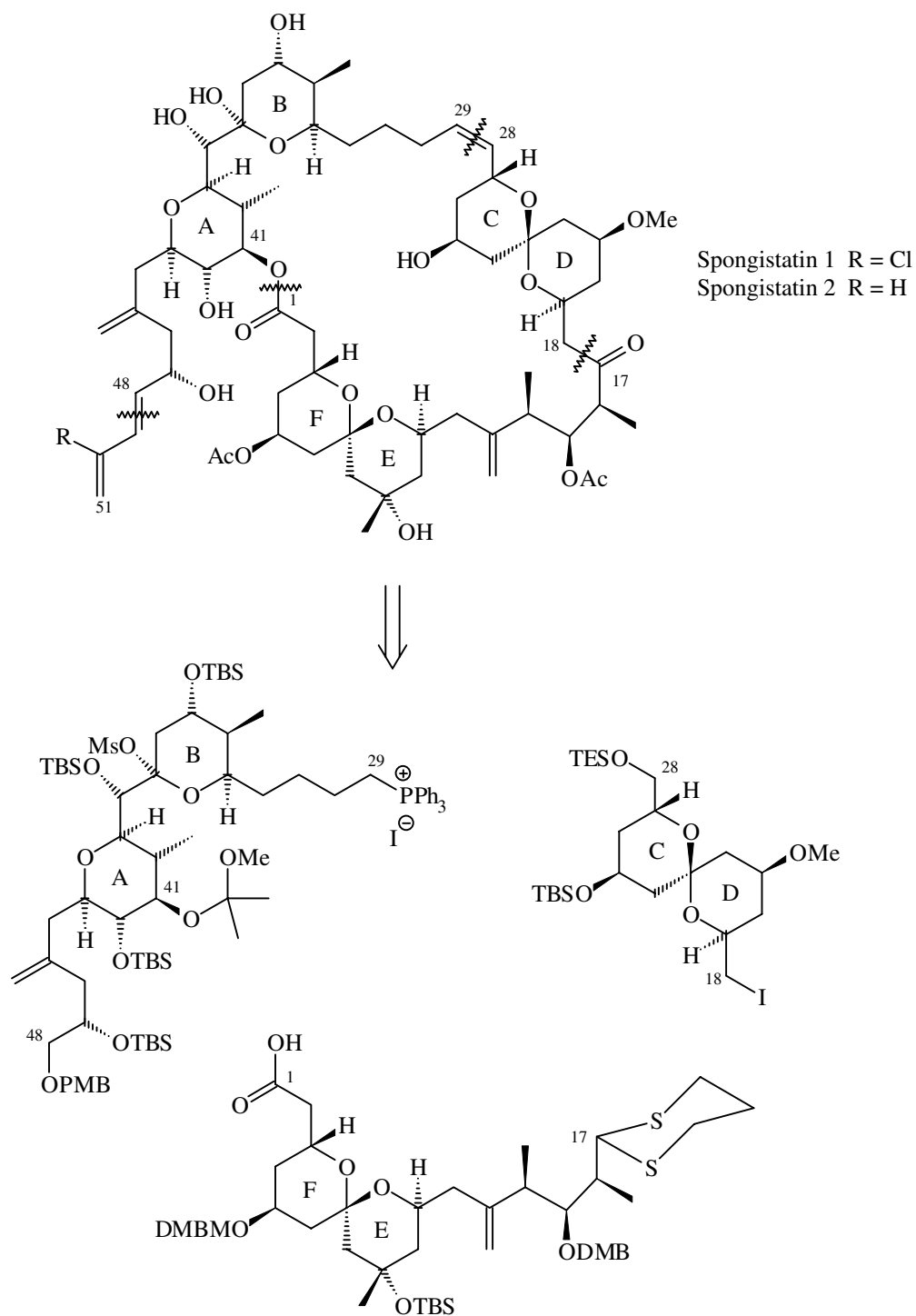
Schema 82

Die Arbeitsgruppe um L. A. Paquette gelangte in 22 Stufen (7% Gesamtausbeute) zum A,B-Spiroketal und in 17 Stufen (19% Gesamtausbeute) zum C,D-Spiroketal. Bezüglich der detaillierten Synthese und der Reaktionsbedingungen sei an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen. Auch in dieser Arbeitsgruppe gibt es Anstrengungen hinsichtlich einer Totalsynthese des *Spongistatin 1*.

⁸² Leo A. Paquette; Dmitry Zuev *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5115

⁸³ Leo A. Paquette; Alain Braun *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5119

Last but not least arbeitet A. B. Smith III.⁸⁴ seit 1994 an einer Totalsynthese des *Spongistatins*. Seine retrosynthetische Zerlegung ist im folgenden Schema dargestellt.



Schema 83

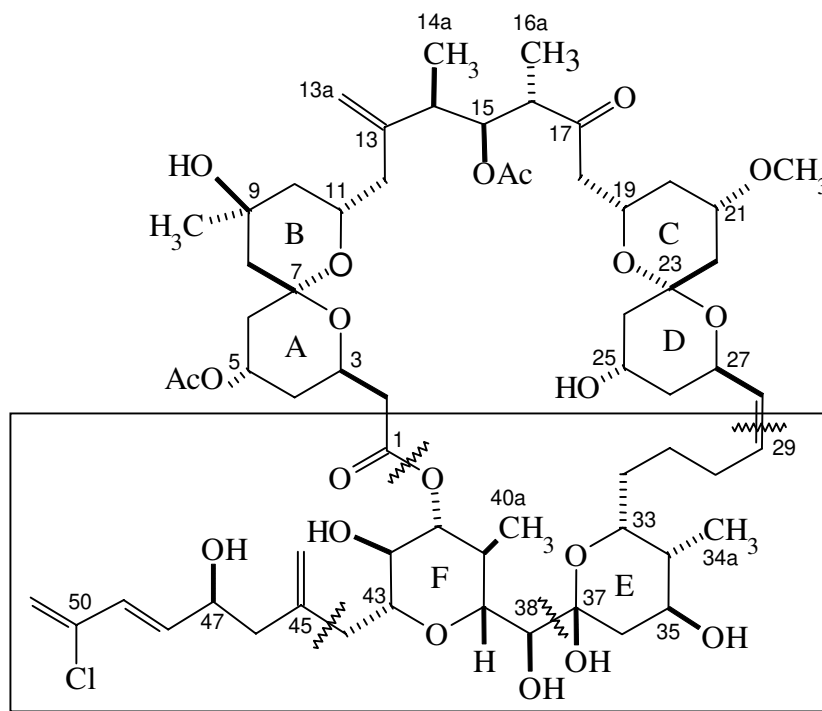
Er zerlegt das Molekül in drei große Fragmente, womit größtmögliche Flexibilität und Konvergenz gewährleistet ist. Diese Fragmente stellte A. B. Smith III. in einem Vortrag in Grasmere vor.

⁸⁴ A. B. Smith III. *Conference in Grasmere*, 12. Mai 1997

6.4. Das C29 - C51-Fragment des *Spongistatin 1* als Syntheseziel

6.4.1. Retrosynthetische Analyse der südlichen Hälfte des *Spongistatin 1*, Synthesestrategie zum C29 - C43-Segment

Aufgrund der herausragenden biologischen Aktivität und der synthetischen Herausforderung beschäftigt sich auch der Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann mit der Synthese der *Spongistatine*. Die Synthesebemühungen konzentrieren sich auf das C29 - C43-Segment (südlichen Hälfte). In Schema **84** ist diese südliche Hälfte hervorgehoben.



Spongistatin 1

Schema 84

Schema **84** zeigt auch die retrosynthetische Zerlegung der südlichen Molekülhälfte in drei Teilfragmente. Im Sinne einer konvergenten Synthese scheint diese Zerlegung sinnvoll, da zwei in etwa gleich große THP-Einheiten und eine Seitenkette entstehen. Auf diese Weise erhält man gut zu handhabende Fragmente, wobei neun von 11 Chiralitätszentren der südlichen Hälfte auf die Tetrahydropyraneinheiten konzentriert sind. Es erscheint daher sinnvoll, sich der großen Herausforderung zu stellen und zuerst mit der asymmetrischen Synthese dieser Teilfragmente zu beginnen.

Die retrosynthetische Analyse der südlichen Molekülhälfte, speziell der beiden Tetrahydropyraneinheiten, führt letztendlich unter Berücksichtigung der Oxabicyclen-Strategie zu den beiden Oxabicycloketonen **1** und **2** (Schema **85**).

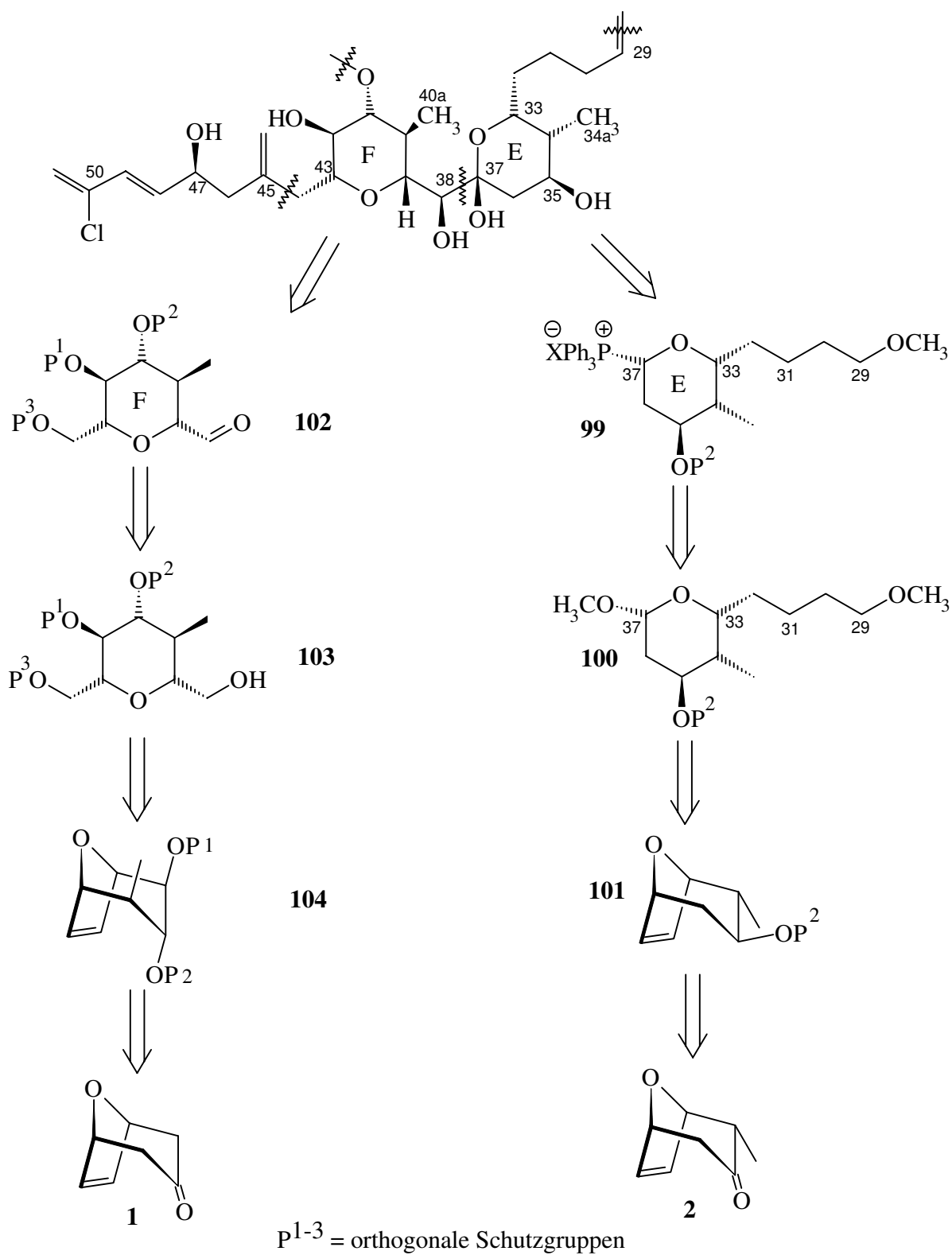
Schema **85** zeigt die Retrosynthese der beiden THP-Einheiten E und F, die abschließend z. B. durch eine Wittigreaktion zusammengefügt werden könnten⁸⁵. Das entstehende Olefin könnte dann in einer Sharpless AD-Reaktion in das richtig konfigurierte Diol überführt werden. Zur

⁸⁵ Kupplungsstudien zur stereoselektiven Verknüpfung des E- und F-Ringes siehe A. Vakalopoulos Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**

Synthese der THP-Einheit **F** und der Seitenkette sei auf laufende Arbeiten von H. Kim⁴⁸ und H. Reuter⁸⁶ verwiesen.

Das C29 - C37-Segment mit dem Tetrahydropyran **E** ließe sich nach dieser Strategie auf das Wittigsalz **99** zurückführen, das aus dem gemischten Acetal **100** dargestellt werden könnte. Im Wittigsalz **99** ist mit dem Methylether bereits eine Funktionalität vorhanden, die sich nach einer Etherspaltung und Oxidation in einen Aldehyd umwandeln ließe. Damit könnte man durch eine weitere Wittigreaktion die Z-konfigurierte Doppelbindung an C29 generieren. Das gemischte Acetal ließe sich aus dem Bicyclus **101** darstellen, wenn man die Ethenobrücke nicht durch eine Ozonolyse in der Mitte, sondern durch die Sequenz: Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und saure Methanolyse asymmetrisch spalten würde. Auf diese Reaktionsequenz wird später noch genau eingegangen (Kapitel **6.4.2.**). Die asymmetrische Spaltung liefert auf der einen Seite an C33 eine zwei C-Atom-Seitenkette mit Methylesterfunktionalität, auf der anderen das Methylacetal an C37. An C31 müßte nur noch um zwei C-Atome verlängert werden. Wie man vom Bicycloketon **2** diastereoselektiv zum äquatorialen Alkohol kommt, wurde schon in Kapitel **4.5.** gezeigt. Die racemische Darstellung des Bicycloketones **2** mit äquatorialer Methylgruppe ist über die Tetrabrombutanonroute in großem Maßstab möglich, wie in Kapitel **4.4.** gezeigt werden konnte. Somit stellt das Bicycloketon **2** eine wohlfeile Ausgangsverbindung für die Naturstoffsynthese dar.

⁸⁶ H. Reuter Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1997**

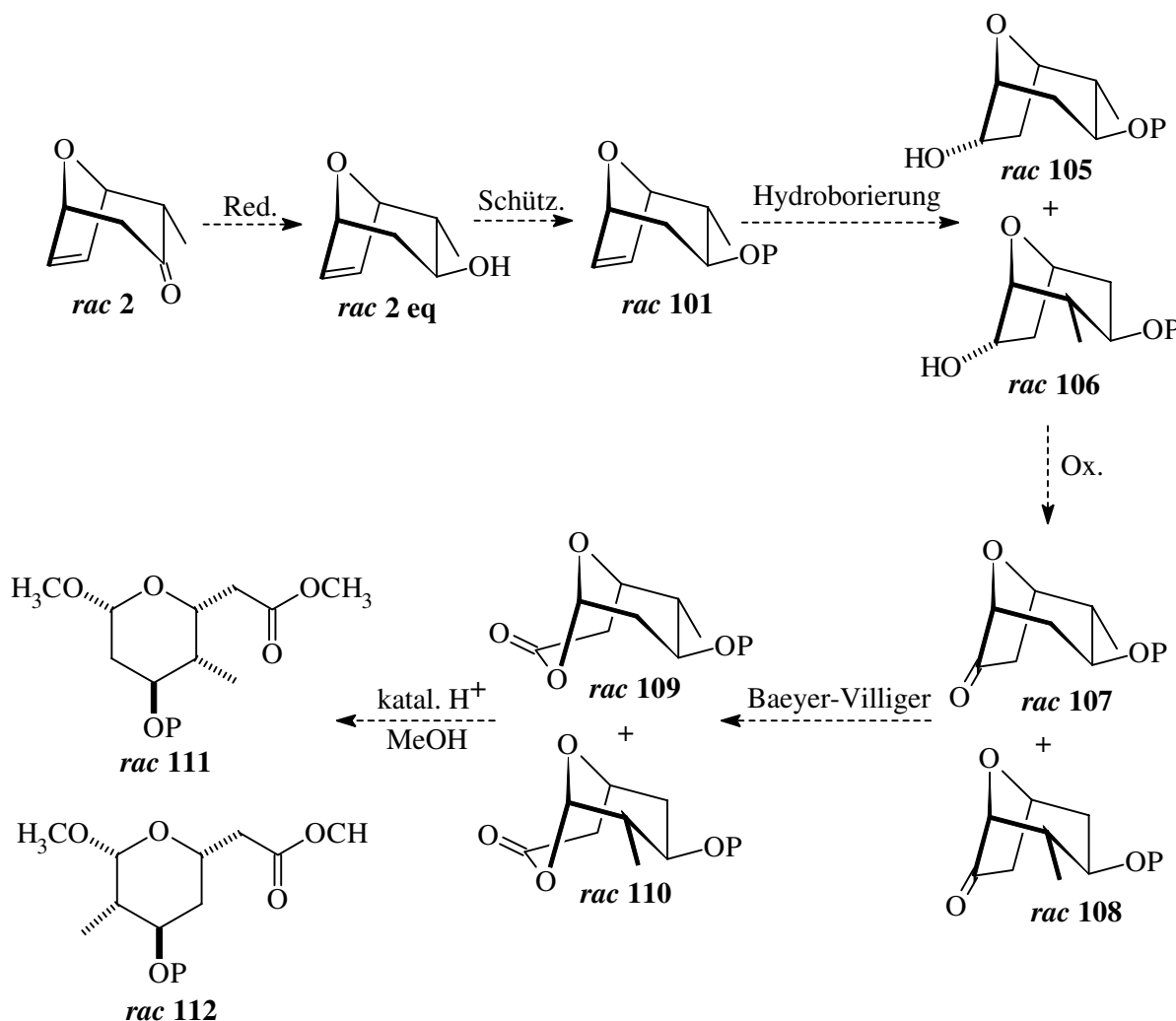


Schema 85

6.4.2. Synthesestrategie: Asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und saure Methanolyse zur asymmetrischen Synthese des C29 - C37-Segments von *Spongistatin 1*

Die retrosynthetische Analyse des C29 - C37-Segments führte zu dem Bicycloketon **2**, zu dem es bislang leider noch keinen enantiomerenreinen Zugang gibt. Wie schon in Kapitel 4.7.2. erwähnt, kommt man auch über eine enantioselektive Deprotonierung nicht zum Bicycloketon **2** mit äquatorialer Methylgruppe. Deshalb muß nach anderen Wegen gesucht werden, um an enantiomerenreine Verbindungen zu gelangen.

Im vorherigen Kapitel wurde bereits auf die asymmetrische Spaltung der Ethenobrücke hingewiesen. Im folgenden wird diese Spaltung am Beispiel des Bicycloketons *rac* **2** bezüglich ihrer Möglichkeiten untersucht. Zuerst müßte das Keton reduziert und danach geschützt werden. Nach der Hydroborierung der Doppelbindung mit BH_3 erhielte man die beiden strukturisomeren Alkohole *rac* **105** und *rac* **106** als Racemate.



Schema 86

Die beiden Alkohole *rac* **105** und *rac* **106** würden oxidiert und die resultierenden Ketone einer Baeyer-Villiger-Oxidation unterworfen werden. Um das synthetische Potential der Lactone *rac* **109** und *rac* **110** nutzen zu können, bedürfte es einer kontrollierten Öffnung. Eine komplette Öffnung eines strukturverwandten Lactons zu einem Triol unter reduktiven

Bedingungen wurde bereits von J. S. Yadav, A. V. Rama Rao *et al.* durchgeführt⁸⁷. Diese Strategie ist hier nicht nützlich, denn nur der Bicyclus unter Erhalt des THP-Rings soll geöffnet werden.

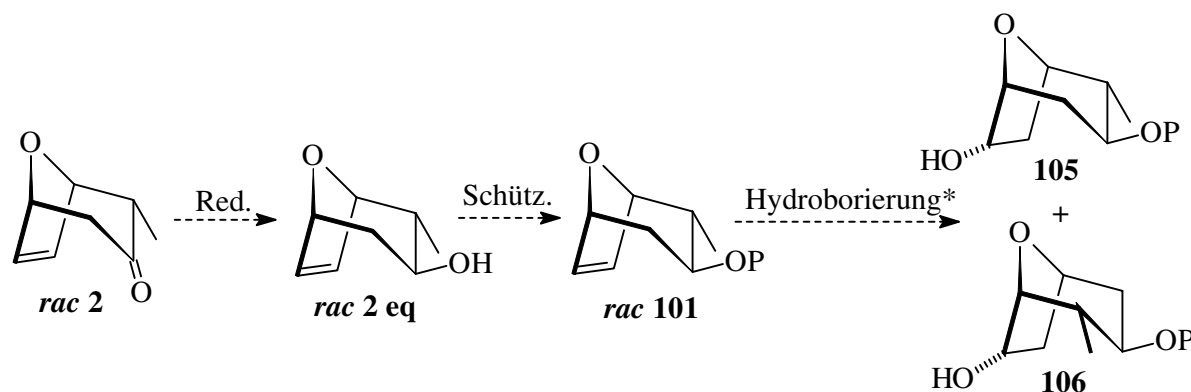
Daher müßte auf die protonenkatalysierte Variante zurückgegriffen werden, bei der der THP-Ring erhalten bliebe. Diese asymmetrische Öffnung des Lactons ist im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann wohletabliert, und die Reaktionsbedingungen für verschiedene Systeme sind gut ausgearbeitet. In Schema 86 ist das Produkt dieser sauerkatalysierten Öffnung, das man bei dieser Reaktion erhalten würde, dargestellt.

In der Zwischenzeit ist diese Öffnung an vielen bicyclischen Lactonen durchgeführt worden^{88,89}. Die asymmetrische Öffnung wäre geradezu ideal für die Synthese des C29 - C37-Segments, da auf der einen Seite der THP-Einheit eine Seitenkette mit zwei C-Atomen und Methylesterfunktionalität entstünde. So würden atomökonomisch zwei C-Atome des Lactons genutzt werden. Auf der Methylesterseite könnte mit einer 2C-Verlängerung begonnen werden. Auf der anderen Seite würde ein gemischtes Acetal gebildet werden, wodurch die Termini chemodifferenziert wären. Soweit scheint die Planung der Reaktionssequenz sinnvoll, leider fehlt immer noch ein Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen.

6.4.3. Zugang zu enantiomerenreinen Tetrahydropyraneinheiten durch asymmetrische Hydroborierung

Dieses Problem konnte letztlich unter Berücksichtigung experimenteller Beobachtungen und neuerer Ergebnisse gelöst werden.

J. Weiß⁸⁷ führte die oben beschriebene racemische Reaktionsequenz an einem Bicycloketon mit geminaler Dimethylgruppe durch. Er beobachtete, daß die beiden Strukturisomere auf der Stufe der Lactone säulenchromatographisch getrennt werden können. Übertragen auf das Bicycloketon **rac 2** mit einer äquatorialen Methylgruppe würde das bedeuten, daß sich die beiden Lactone **rac 109** und **rac 110** trennen lassen würden. Auf diese Weise gelänge man zu den isomerenreinen gemischten Acetalen **rac 111** und **rac 112**, wie es in Schema 86 gezeigt ist. Bei den beiden gemischten Acetalen **rac 111** und **rac 112** handelt es sich aber um Racemate, was auf die racemische Hydroborierung zurückzuführen ist. Gelänge eine asymmetrische Hydroborierung selektiv auf nur einer Seite der Doppelbindung, dann wäre der Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen möglich, wie in Schema 87 zu sehen ist.



Schema 87

⁸⁷ J. S. Yadav; C. S. Rao; S. Chandrasekhar; A. V. R. Rao *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717

⁸⁸ J. Weiß Dissertation, Universität Hannover **1997**

⁸⁹ a) T. F. J. Lampe *Ref. 46a*; b) R. Dunkel Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**; c) M. Mentzel Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**; d) I. Rose *Ref. 6c*

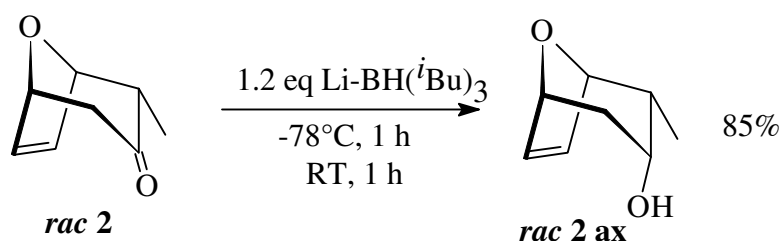
Eine asymmetrische Hydroborierung auf nur einer Seite der Doppelbindung ergäbe die beiden regioisomeren Alkohole **105** und **106** enantiomerenrein. Würde man die Reaktionssequenz mit den enantiomerenreinen Alkoholen **105** und **106** weiterführen, wären auch die Lactone **109** und **110** enantiomerenrein. Gelänge auf dieser Stufe eine Trennung der Regioisomere, könnte man auch die beiden gemischten Acetale **111** und **112** enantiomerenrein darstellen. Im Experiment wäre zu klären, ob sich die Lactone auch tatsächlich trennen lassen.

6.4.4. Asymmetrische Hydroborierung mit (+) oder (-)-(Ipc)₂BH

Die asymmetrische Hydroborierung von Doppelbindungen mit (+) oder (-)-Diisopinocampheylboran (+) oder (-)-(Ipc)₂BH ist seit langer Zeit bekannt⁹⁰. Die beiden enantiomeren Formen des (Ipc)₂BH sind durch eine Hydroborierung mit anschließender Kristallisation aus dem preiswerten α -Pinen enantiomerenrein zugänglich⁹¹. An verschiedenen *meso*-Bicycloketonen ist die asymmetrische Hydroborierung mit (+) oder (-)-(Ipc)₂BH bereits erfolgreich durchgeführt worden^{86,92,93}. Sollten sich diese Ergebnisse auf Nicht-*meso*-Bicycloketone übertragen lassen, dann wäre ein Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen geschaffen, und die asymmetrische Synthese zum C29 - C37-Segment *via* asymmetrischer Hydroborierung ließe sich durchführen.

6.4.5. Asymmetrische Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH am Modell-Bicycloalkohol **2 ax**

Um die zuvor ausgearbeitete Strategie auf ihre Durchführbarkeit zu testen, wurde die asymmetrische Hydroborierung zunächst an dem Bicycloalkohol **2 ax** durchgeführt. Dieser Alkohol ist durch eine L-Selectride®-Reduktion in großen Mengen einfach und kostengünstig darzustellen. Ein weiterer Vorteil ist, daß man stereochemisch einheitliche Produkte erhält, daher ist er als Modellverbindung bestens geeignet.



Schema 88

Wie bereits in Kapitel 4.5. erwähnt, reduzieren sterisch anspruchsvolle Metallhydride in einer Kombination aus Substrat- und Reagenzkontrolle die Ketofunktion der bicyclischen Ketone bevorzugt zum axialen Alkohol. Die sterische Abschirmung der Unterseite des Moleküls durch die C₂-Brücke ist so stark, daß der Angriff des L-Selectrides® nur von der Oberseite erfolgen kann.

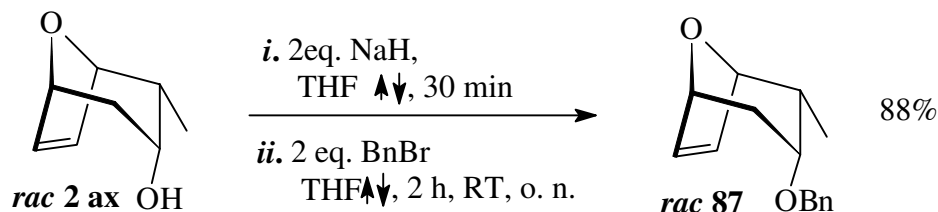
⁹⁰ Eine Übersicht über den Einsatz von Borreagenzien in der asymmetrischen Synthese bietet: Herbert C. Brown; P. V. Ramachandran *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 201

⁹¹ I. Paterson; J. M. Goodman; M. A. Lister; R. C. Schumann; C. K. McClure; R. Norcross *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663

⁹² M. Lautens; S. Ma *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727

⁹³ T. F. J. Lampe Dissertation, Universität Hannover **1996**; sowie Ref. 46

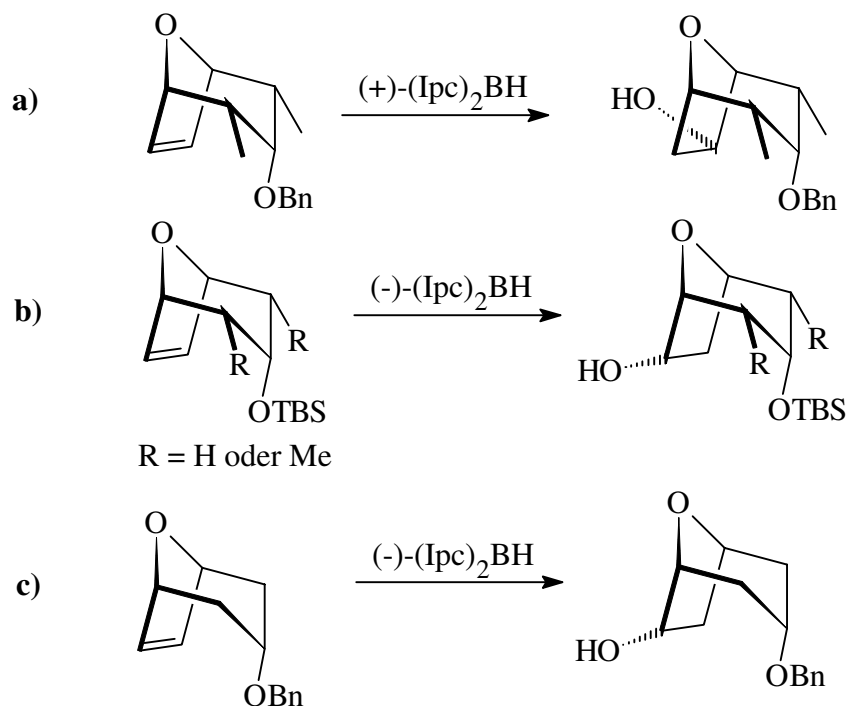
Alkohol **rac 2 ax** wurde anschließend als Benzylether geschützt, wie in Schema 89 zu sehen ist.



Schema 89

Das Schützen gelang problemlos. Der sterisch gehinderte Alkohol mußte aber unter recht drastischen Reaktionsbedingungen deprotoniert werden. Erst danach gelang ein Abfang des Alkoholats mit Benzylbromid in befriedigender Ausbeute.

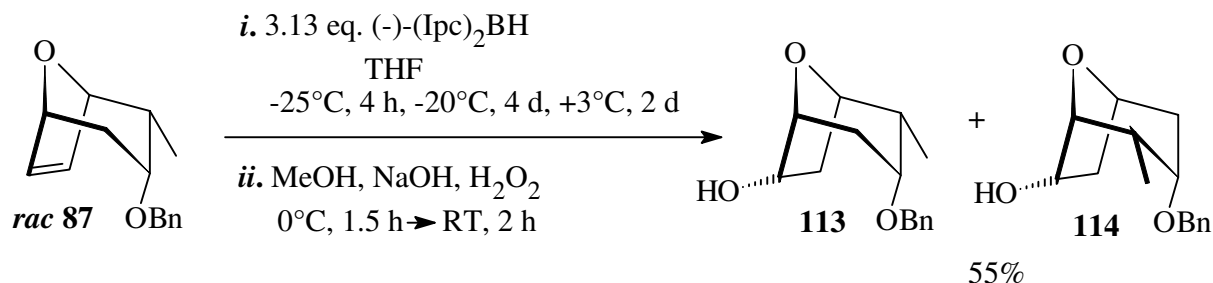
Mit dem Benzylether **rac 87** hatte man bereits das Substrat für die asymmetrische Hydroborierung in den Händen, und es konnte die Hydroborierung mit (+) oder (-)-(Ipc)₂BH in Angriff genommen werden. Zunächst mußte entschieden werden, welches Enantiomer des Hydroborierungsreagenzes anzuwenden wäre, um das richtige Regioisomer zu erhalten. Folgende Literaturbeispiele **a)** die asymmetrische Synthese des C19 - C27-Fragments von Rifamycin-S von J. S. Yadav *et al.*⁸⁷, **b)** von Mark Lautens *et al.*⁹² und **c)** von T. Lampe⁹³ wurden in die Entscheidung einbezogen:



Schema 90

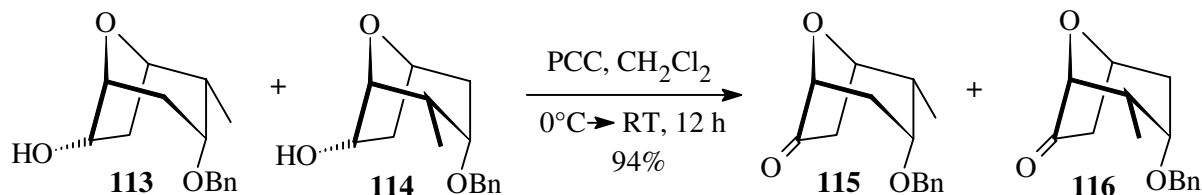
In Beispiel c) wird mit (+)-(Ipc)₂BH das entsprechend andere Regioisomere gebildet. Unter Berücksichtigung dieser Beispiele wurde das (-)-(Ipc)₂BH zur asymmetrischen Hydroborierung ausgewählt. Die Darstellung des (-)-(Ipc)₂BH erfolgte nach einer etwas

abgeänderten Versuchsvorschrift von I. Paterson *et al.*⁹¹ (siehe exp. Teil). Auf diese Weise ist es möglich, das (-)-Diisopinocampheylboran aus (+)- α -Pinen in beliebiger Menge und ausgezeichneter Qualität darzustellen. Die Hydroborierung des Olefins erfolgte analog einer Vorschrift von H. C. Brown *et al.*⁹⁴ für die Hydroborierung von *cis*-2-Buten. Die Reaktionszeit und Temperatur wurden etwas variiert (siehe exp. Teil).



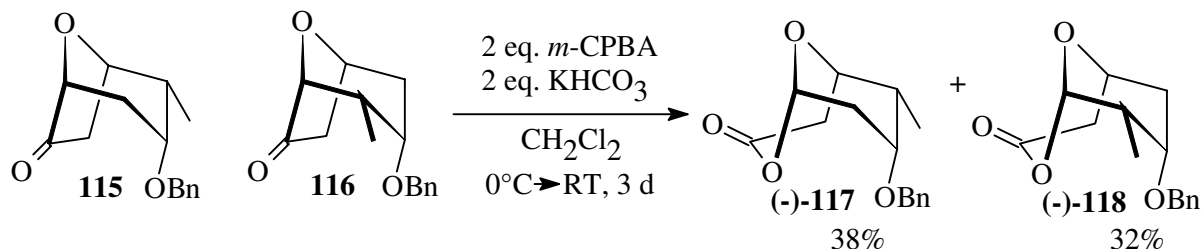
Schema 91

Die Hydroborierung von *rac* **87** mit (-)-(Ipc)₂BH in wenig THF gestaltete sich schwieriger als bei den vergleichbaren *meso*-Verbindungen. Selbst nach vier Tagen bei -20°C war das Edukt immer noch nicht vollständig abreagiert. Darum wurde die Temperatur auf +3°C erhöht, und nach zwei Tagen war die Reaktion vollständig abgelaufen. Indikator für das Fortschreiten der Reaktion ist die Auflösung des (-)-(Ipc)₂BH, das in THF praktisch unlöslich ist. Nach oxidativer Aufarbeitung wurden die beiden Alkohole **113** und **114** als säulenchromatographisch nicht trennbares Isomerengemisch erhalten. Das Alkoholgemisch wurde danach einer PCC-Oxidation bei Raumtemperatur unterzogen.



Schema 92

Die Oxidation lieferte die beiden Ketone **115** und **116** als Gemisch in sehr guter Ausbeute. Die Reaktionssequenz zum bicyclischen Lacton wurde durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit gepufferter *m*-CPBA in Dichlormethan komplettiert (Schema 93).



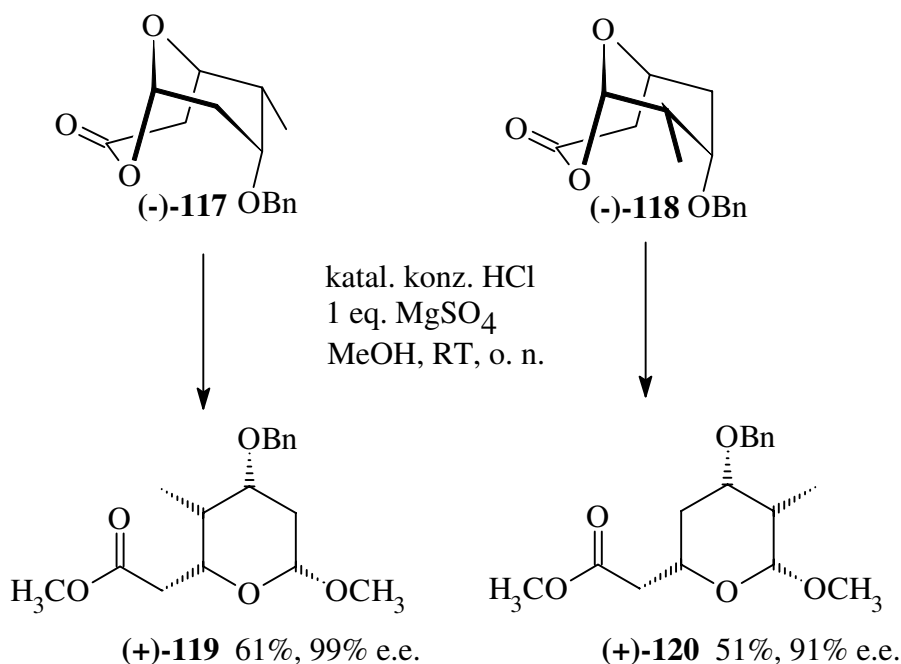
Schema 93

⁹⁴ H. C. Brown; M. C. Desai; P. K. Jadhav *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5065

Die Baeyer-Villiger-Oxidation verlief regiospezifisch in guter Ausbeute, und die beiden bicyclischen Lactone **(-)-117** und **(-)-118** konnten wie erhofft säulenchromatographisch getrennt werden. Damit war es erstmals gelungen, durch eine Trennung der beiden Strukturisomere eine Racematspaltung durchzuführen und so an enantiomerenreine Verbindungen zu gelangen. Die Bestimmung der relativen Stereochemie der beiden bicyclischen Lactone **(-)-117** und **(-)-118** erfolgte durch C,H- und H,H-Cosy-Spektren (siehe exp. Teil). Mit Hilfe dieser Spektren konnte die Stereochemie der beiden Lactone eindeutig bestimmt werden.

6.4.6. Spaltung des Modell-Lactons durch saure Methanolyse

Als letzter Punkt der zuvor ausgearbeiteten Strategie stand jetzt noch die saure Spaltung des Lactons an. Sollte sich auch dieser Reaktionsschritt als durchführbar erweisen, dann könnte die beschriebene Modellsynthese auf die enantiomerenreine Synthese des C29 - C37-Fragments angewendet werden. Die beiden Lactone wurden unter identischen Reaktionsbedingungen einer sauren Methanolyse unterworfen.



Schema 94

Erfreulicherweise konnten die beiden gemischten Acetale **(+)-119** und **(+)-120** in befriedigender chemischer Ausbeute und sehr guter Enantiomerenreinheit von 99% e.e. bzw. 91% e.e. erhalten werden. Die Enantiomerenreinheit wurde mittels ¹H-NMR-Shift-Experiment bestimmt. Der Zusatz von einem Equivalent MgSO₄, um entstehendes Reaktionswasser zu entziehen, erwies sich im nachhinein als negativ. Die gesamte Reaktionssequenz wurde zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit auch racemisch mit BH₃ durchgeführt, und die beiden racemischen Acetale **rac-119** und **rac-120** konnten ohne Zusatz von MgSO₄ in 81%iger bzw. 82%iger Ausbeute isoliert werden (siehe exp. Teil).

6.4.7. Fazit der asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH

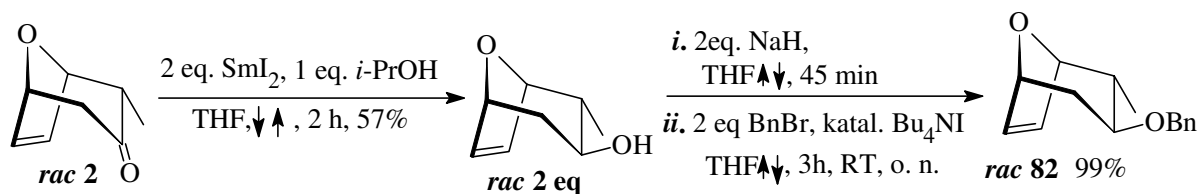
Die asymmetrische Hydroborierung konnte erstmals an einem Nicht-*meso*-Bicyclus, daß heißt an einem Racemat in guter chemischer und sehr guter optischer Ausbeute durchgeführt werden⁹⁵. Durch die spätere Trennung der Strukturisomere gelangte man zu enantiomerenreinen Verbindungen, die durch ihre Funktionalisierung gute Bausteine für eine weitere Synthese sind. Die Reaktionssequenz am Modell-Bicycloalkohol **rac 2 ax** hat gezeigt, daß sich die Synthesestrategie: asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation, saure Methanolyse durchführen läßt. Sie lieferte die gewünschten gemischten Acetale enantiomerenrein. Nun konnte vom Modell-Alkohol **rac 2 ax** auf den für die Synthese des C29 - C37-Segments notwendigen bicyclischen Alkohol **rac 2 eq** übergegangen werden.

⁹⁵ Ähnliche Ergebnisse an vergleichbaren Bicyclen siehe: J Weiß *Ref. 88* und I. Rose *Ref. 6c*

6.5. Asymmetrische Synthese des C29 - C37-Segments von Spongistatin 1

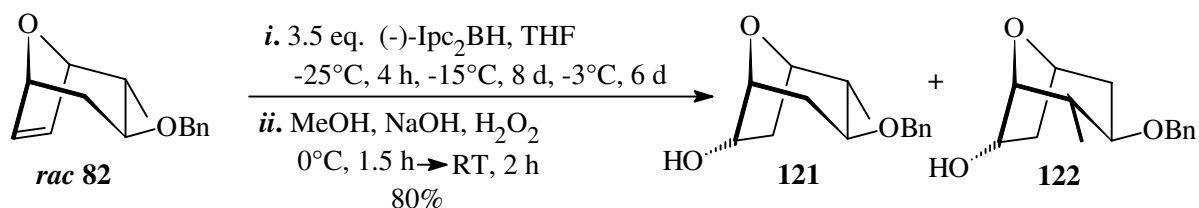
6.5.1. Reaktionssequenz: Asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und saure Methanolyse

Nach den erfreulichen Ergebnissen mit dem Modellsystem konnte jetzt die Synthese des Spongistatinfragments in Angriff genommen werden. Das Bicycloketon **rac 2** konnte mit Samariumdiodid unter den in Kapitel 4.5. gefunden Reaktionsbedingungen im Multigramm-Maßstab reduziert werden.



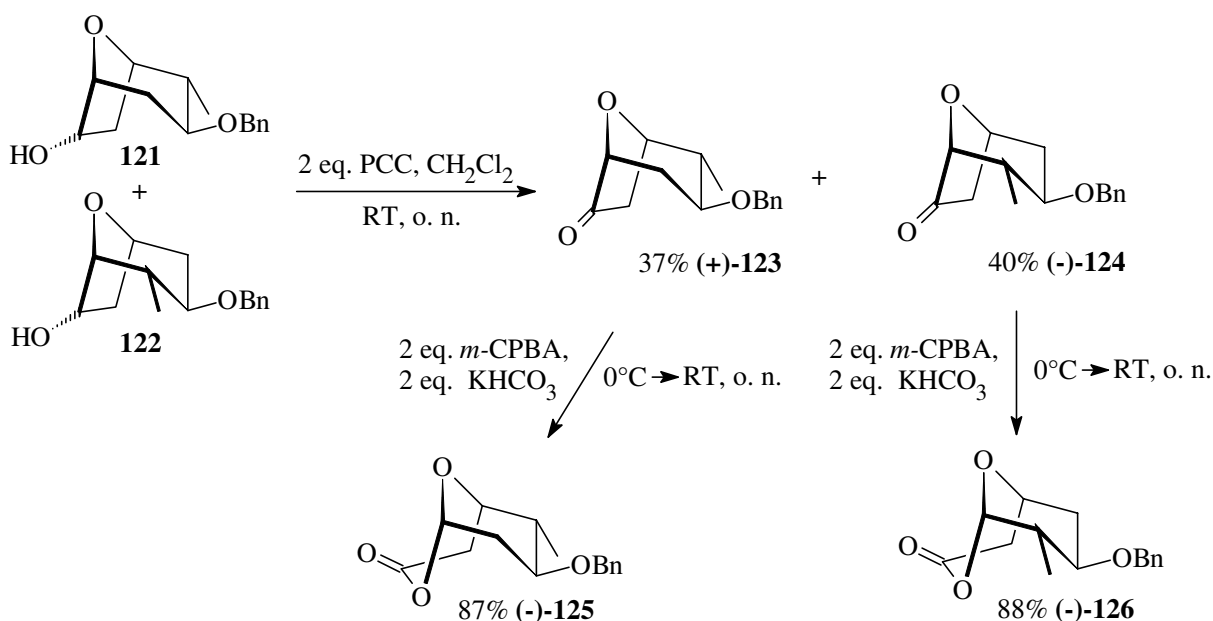
Schema 95

Das daran anschließende Schützen mit Benzylbromid wurde diesmal unter Bu_4NI -Katalyse durchgeführt. Dadurch konnte der Alkohol **rac 2 eq** quantitativ in den Benzylether **rac 82** überführt werden. Die Hydroborierung des Benzylethers **rac 82** erfolgte mit 3.5 Äquivalenten $(-)\text{-}(\text{Ipc})_2\text{BH}$, wodurch die Alkohole **121** und **122** in 80%iger Ausbeute erhalten wurden.



Schema 96

Zu beachten ist, daß bei größeren Ansätzen die Reaktionszeit erheblich verlängert wird. In diesem Beispiel erfolgte die Umsetzung innerhalb von 14 Tagen. Da die Reaktion aber sehr einfach durchzuführen ist (siehe exp. Teil), stellt diese Tatsache keinen entscheidenden Nachteil dar. Wieder mußte die Reaktionstemperatur zur Vervollständigung des Umsatzes erhöht werden, was aber, wie sich später zeigte, keine Auswirkung auf die Enantiomerenreinheit hatte. Die Synthesesequenz wurde danach durch die PCC-Oxidation und die nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation fortgeführt, wie es in Schema 97 zu sehen ist.

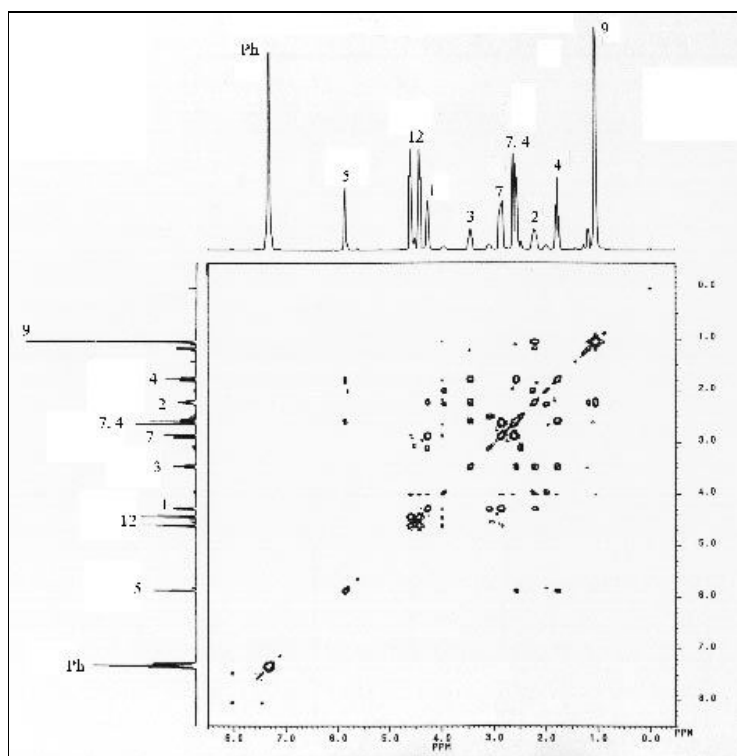
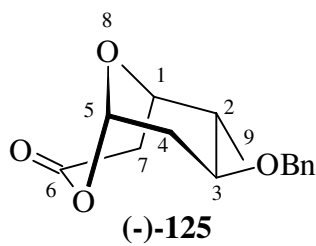
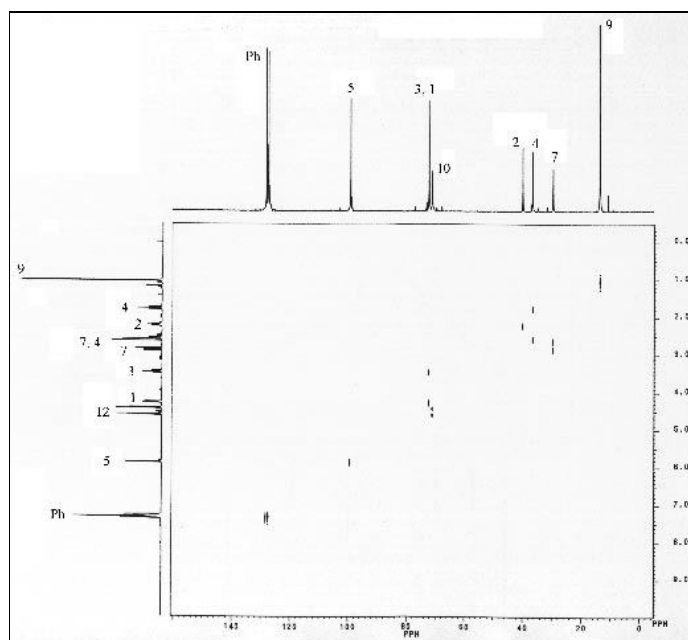
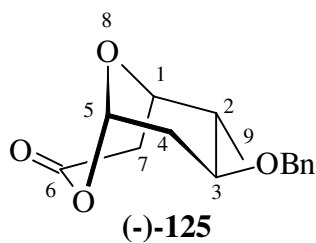


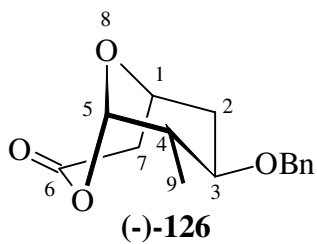
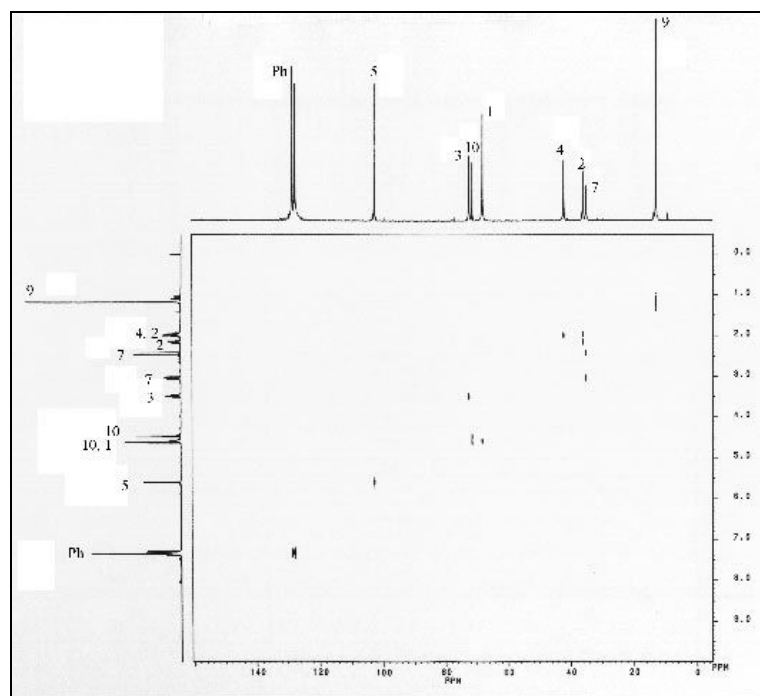
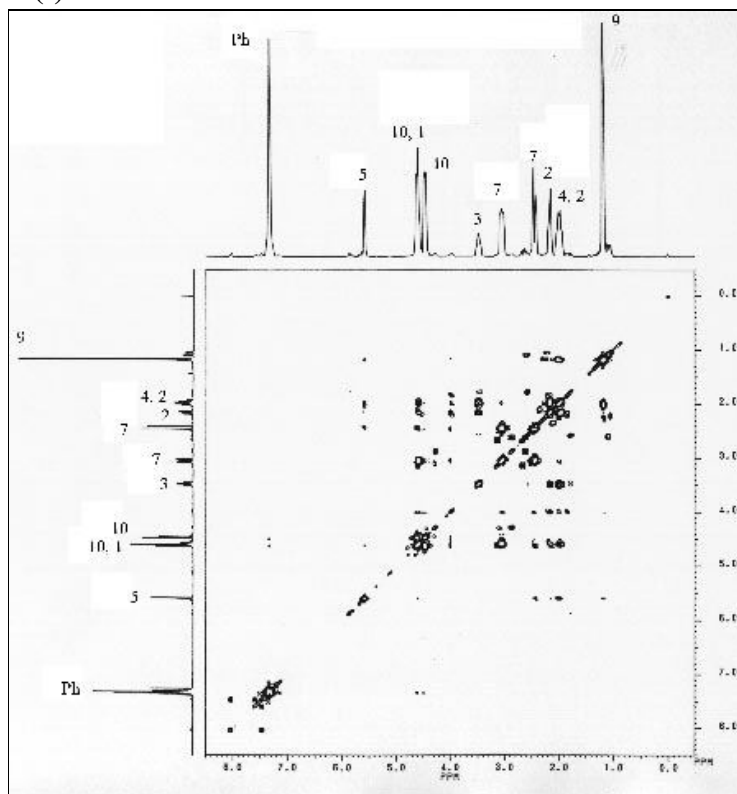
Schema 97

Interessanterweise konnten die beiden Strukturisomere in dieser Sequenz schon auf der Stufe der Ketone getrennt werden. Das bedeutet, daß das „falsche“ Regioisomer eine Stufe früher aus der Reaktionssequenz genommen werden konnte und im folgenden nur noch mit dem gewünschten Isomer weitergearbeitet werden konnte. Dadurch ließen sich Reagenzien sparen, die Aufarbeitung und Reinigung wurden vereinfacht. In diesem Fall wurde aber das falsche Strukturisomer weiter umgesetzt. An ihm wurden die Reaktionen zuerst getestet und auf ihre Durchführbarkeit hin überprüft. Die Baeyer-Villiger-Oxidation verlief mit dem äquatorialen Benzylether deutlich schneller, das Edukt war nach kurzer Zeit fast vollständig abreagiert. Nur sicherheitshalber wurde die Reaktion noch über Nacht bei RT gerührt. Die Bestimmung der relativen Stereochemie der beiden bicyclischen Lactone (-)-125 und (-)-126 erfolgte durch C,H- und H,H-Cosy-Spektren, die auf den nächsten beiden Seiten zu sehen sind. Mit Hilfe dieser Spektren konnte die Stereochemie der beiden Lactone eindeutig bestimmt werden.

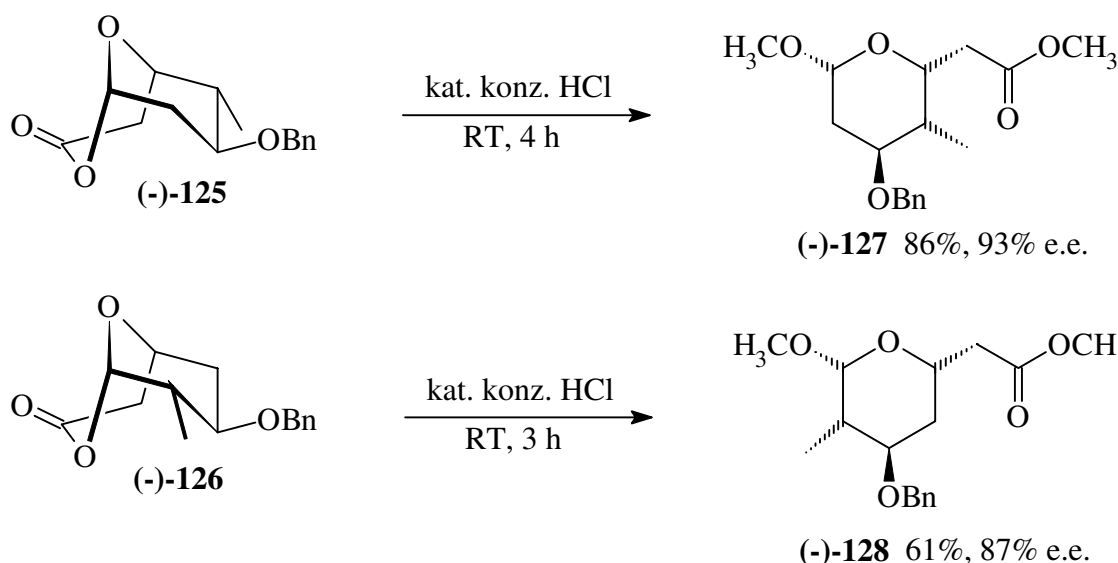
Im C,H-Cosy-Spektrum von (-)-125 auf Seite 81 ist eine deutliche Kopplung zwischen den Protonen H-5 und H-4 zu sehen. Darüberhinaus koppelt H-1 mit H-2 und H-2 mit H-9. Dieses Kopplungsmuster läßt sich nur mit der Struktur (-)-125 vereinbaren.

Im C,H-Cosy-Spektrum von (-)-126 auf Seite 82 lassen die Kopplungen von H-5 mit H-4 und H-4 mit H-9, sowie zwischen H-1 und H-2 auf die Struktur (-)-126 schließen.

H, H- und C, H-Cosy-Spektren von (-)-125**(-)-125 H, H-Cosy****(-)-125 C, H-Cosy**

H, H- und C, H-Cosy-Spektren von (-)-126**(-)-126 H,H-Cosy****(-)-126 C, H-Cosy**

Um die Reaktionssequenz abzuschließen, bedurfte es noch der sauren Methanolyse. Die beiden Lactone **(-)-125** und **(-)-126** mit dem äquatorialen Benzylether ließen sich innerhalb weniger Stunden öffnen.

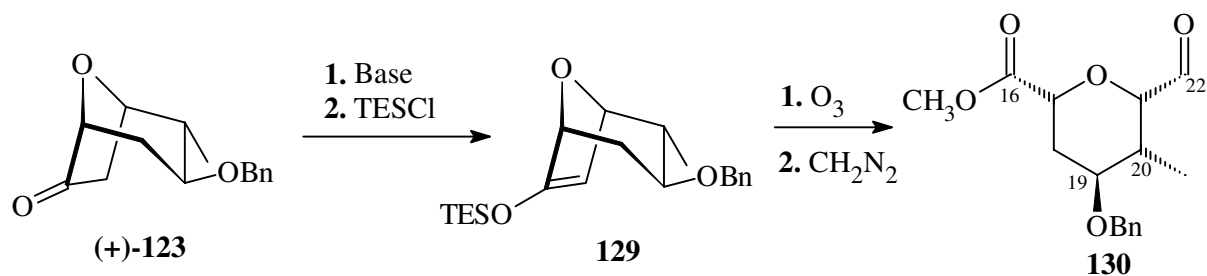


Schema 98

Die gemischten Acetale **(-)-127** und **(-)-128** konnten in guten chemischen und optischen Ausbeuten isoliert werden. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Experiment wurde die Enantiomerenreinheit für **(-)-127** auf 93% e.e. und für **(-)-128** auf 87% e.e. bestimmt⁹⁵. Mit dem Acetal **(-)-127** hatte man den für die Synthese des C29 - C37-Segments gewünschten Baustein enantiomerenrein erhalten, und die Synthese konnte mit der 2C-Verlängerung fortgeführt werden.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, daß die Reaktionsabfolge: Asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und saure Methanolyse die Darstellung enantiomerenreiner THP-Einheiten ermöglicht. Diese Tetrahydropyraneinheiten sind selektiv funktionalisiert und damit nützliche Bausteine in der Naturstoffsynthese.

Als Beispiel für die vielseitige Anwendbarkeit konnte von P. Schäfer⁵⁹ gezeigt werden, daß Keton **(+)-123** erfolgreich in der Synthese des C16 - C24-Segments von *Ratjadon*⁹⁶ eingesetzt werden kann (Schema 99).



Schema 99

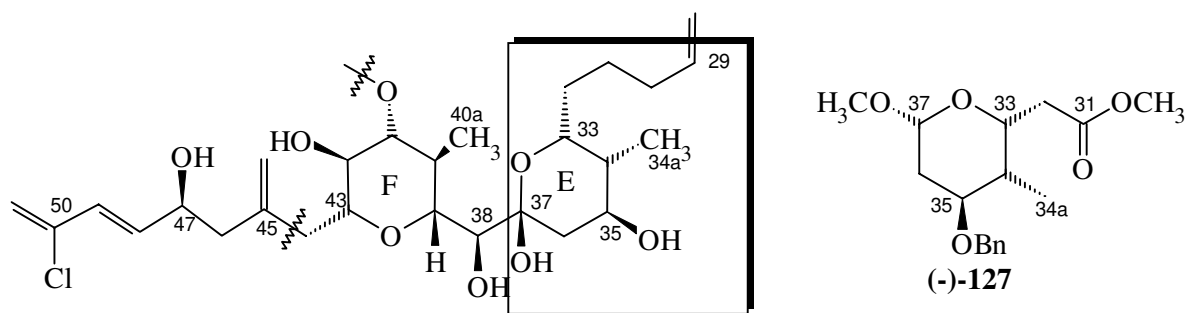
⁹⁵ Die Synthese bis zu den gemischten Acetalen wurde zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit auch racemisch durchgeführt.

⁹⁶ D.Schummer; K. Gerth; H. Reichenbach; G. Höfle *Liebigs Ann.* **1995**, 685

Er kam *via* Ozonolyse des Silylenolethers **129** und Veresterung zum Aldehyd **130**. Dieser Aldehyd entspricht auch der C6 - C12-Tetrahydropyraneinheit im *Lasonolid A*. Die Seitenketten besitzen unterschiedliche Funktionalitäten, wodurch sie chemodifferenziert sind. So ist durch die asymmetrische Hydroborierung die Synthese dieser THP-Einheit gelungen, und es bedarf keiner weiteren Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung. Dieses Beispiel zeigt aber deutlich, daß die asymmetrische Hydroborierung von Nicht-*meso*-Bicycloketonen (Racematen), wie sie hier entdeckt worden ist, ein Schlüsselschritt zur asymmetrischen Synthese im Oxabicyclenkonzept ist.

6.5.2. Homologisierung um zwei C-Atome

Das folgende Schema zeigt noch einmal die südliche Hälfte des Spongistatins mit dem hervorgehobenen C29 - C37-Segment. Daneben ist das gemischte Acetal (-)-**127** abgebildet.



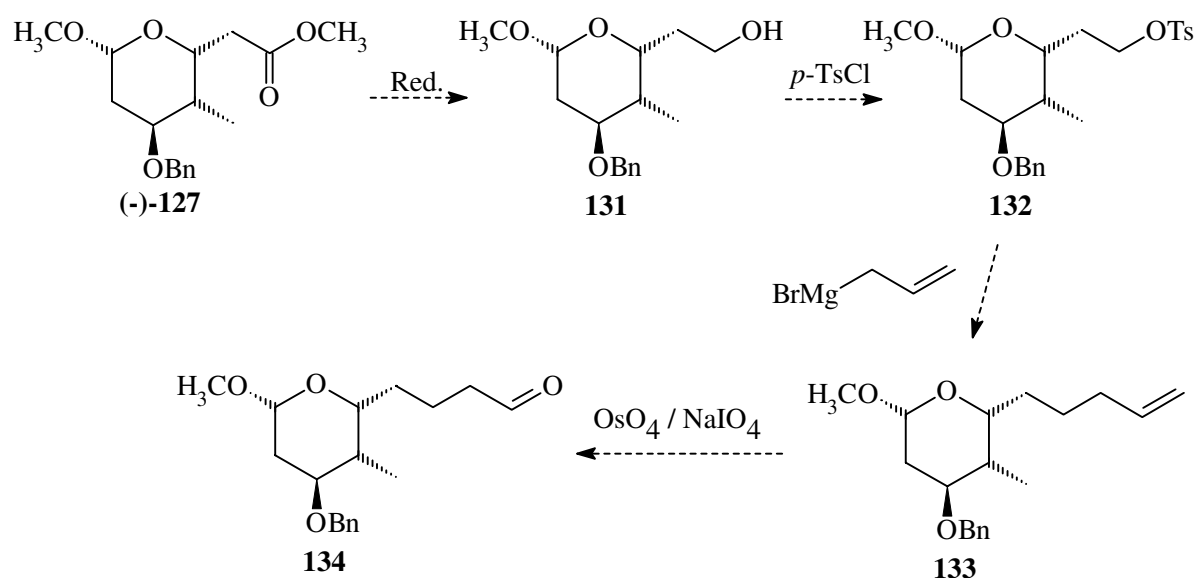
Schema 100

Für die Synthese des C29 - C37-Segments bedurfte es an C31 von (-)-**127** noch einer Homologisierung um zwei C-Atome. Gleichzeitig mußte eine Funktionalität an C29 eingeführt werden, damit die spätere Etablierung einer Doppelbindung möglich ist. Für die Synthese einer Doppelbindung gibt es mittlerweile viele Möglichkeiten. Zu nennen sind unter anderem die Julia-Olefinierung, die Takairreaktion und die Wittigreaktion. Sie ermöglichen den kontrollierten Aufbau einer Doppelbindung, deren Position durch die Lage der Carbonylfunktion festgelegt ist. Neben der Regio- ist allerdings auch die Stereochemie von großem Interesse. Die Julia- und Takairreaktion liefern nur *trans*-Doppelbindungen. Nur für die Wittigreaktion (Horner-Emmons-Olefinierung) gibt es zahlreiche Möglichkeiten, von Aldehyden zu *cis*-Olefinen zu gelangen⁹⁷. Allen Reaktion gemeinsam ist, daß eine Sauerstofffunktionalität benötigt wird. Es mußte also nach Wegen gesucht werden, neben der Verlängerung um zwei C-Atome auch ein Sauerstoffatom einzuführen.

⁹⁷ W. C. Still; C. Gennari *Tetrahedron Lett.* **1983**, 4405

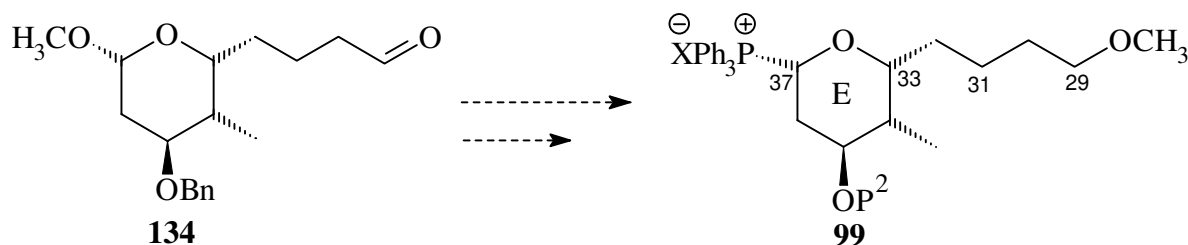
6.5.3. Zwei C-Homologisierung mit terminaler Sauerstofffunktionalität

Seit langer Zeit ist bekannt, daß man Doppelbindungen oxidativ spalten kann und so eine Sauerstofffunktionalität entsteht. Neben der Ozonolyse, die in dieser Arbeit schon angewendet worden ist, gibt es auch die Natriumperiodatspaltung. Für diese Synthesestrategie müßte ein 3C-Baustein mit terminaler Doppelbindung eingebaut werden. Mit dem Methylester ist in Acetal (-)-**127** schon eine Funktionalität vorhanden, die nucleophil angegriffen werden kann. Dieser Angriff würde allerdings zu einer Funktionalisierung führen, die an dieser Position unerwünscht ist. Aufgrund dieser Überlegungen müßte der Methylester zuerst zum Alkohol reduziert werden. Eine Tosylierung würde den Alkohol anschließend in eine Fluchtgruppe überführen. Ein nucleophiler Angriff mit Allylmagnesiumbromid würde dann den erwünschten C3-Baustein mit terminaler Doppelbindung einführen. In Schema **101** ist der geplante Syntheseablauf dargestellt.



Schema 101

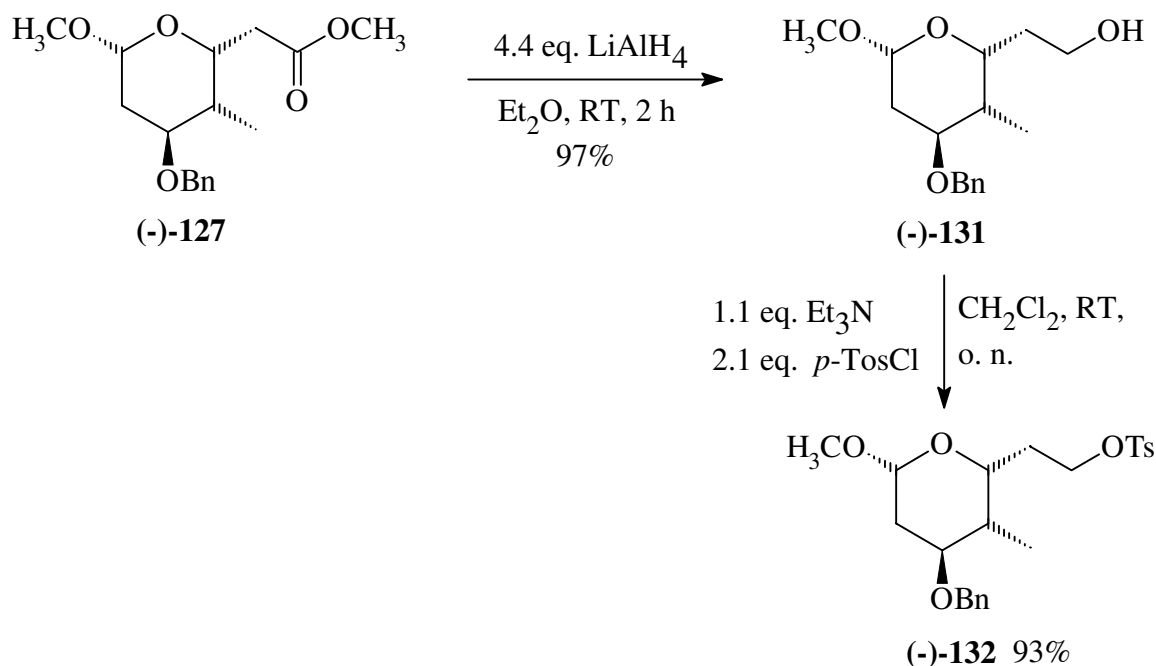
Der Aldehyd in **134** müßte anschließend noch geschützt werden, damit das Wittigsalz **99** synthetisiert werden könnte. Wittigsalz **99** ist bereits in Kapitel **6.4.1.** als möglicher, kupplungsfähiger Baustein vorgestellt worden.



Schema 102

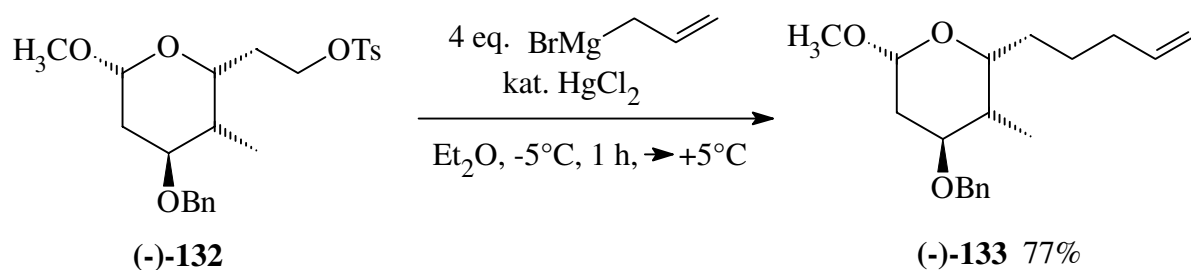
Soweit die Synthesepaltung. Das Experiment mußte nun zeigen, ob der Aldehyd **134** auf diese Weise zugänglich wäre. Speziell die S_N -Reaktion mit dem Allylmagnesiumbromid könnte Probleme bereiten.

Zuerst wurde der Methylester im Acetal (-)-**127** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert. Tosylierung überführte den Alkohol anschließend in eine gute Fluchtgruppe.



Schema 103

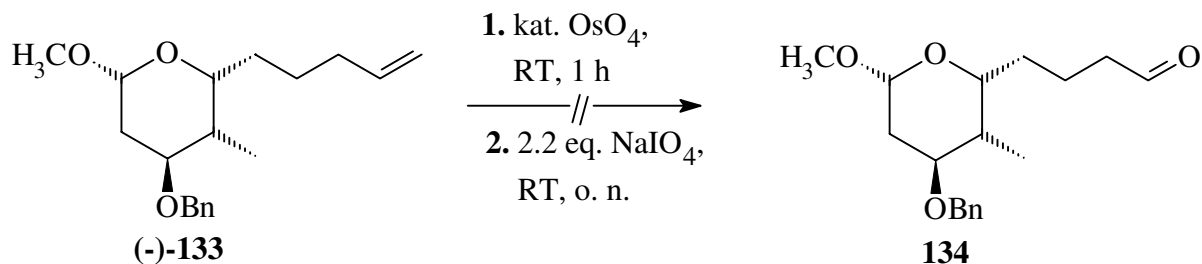
Beide Reaktionen verliefen problemlos mit ausgezeichneten Ausbeuten. Der C3-Baustein wurde danach mit Allylmagnesiumbromid eingeführt.



Schema 104

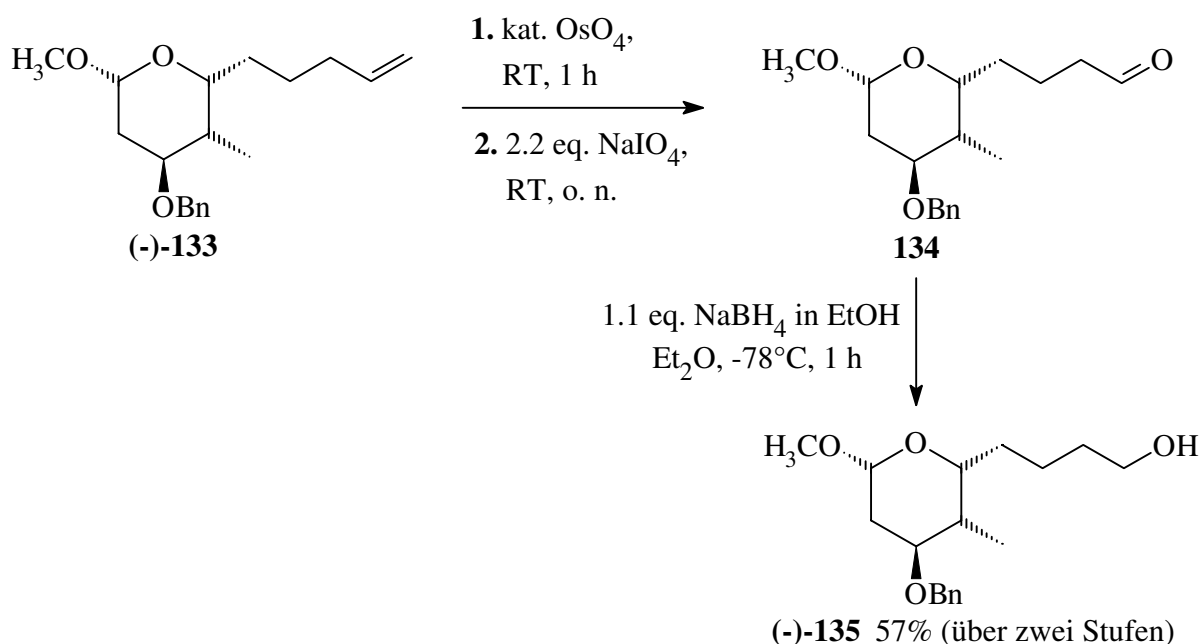
Die Grignardreaktion an das Tosylat (-)-**132** ergab das Olefin (-)-**133** in 77%iger Ausbeute. Die Befürchtung, daß die S_N -Reaktion Probleme bereiten würde, erwies sich damit als unbegründet. Die um ein C-Atom zu lange Seitenkette mußte nun verkürzt werden, was durch eine Periodatspaltung erfolgen sollte.

Durch die Periodatspaltung gelangt man zu Aldehyden, die bekanntlich sehr instabil sein können. An diesem System wurde die Periodatspaltung nach einer Vorschrift von T. Hayashi *et al.*⁹⁸ durchgeführt.



Schema 105

Wie schon zuvor befürchtet, erwies sich der Aldehyd als sehr instabil. Die Reaktion lief nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständig ab, auch die Aufarbeitung und Säulenchromatographie waren problemlos. Erst beim Einengen kam es zu einer spontanen, schwarzen Verfärbung, und die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte die Bildung polymeren Zersetzungsproduktes. Da die Reaktion aber prinzipiell durchführbar zu sein schien, wurde einfach auf die Isolierung des Aldehyds verzichtet. Nach kurzer Aufarbeitung und Entfernung des Wassers wurde der Aldehyd ohne weitere Reinigung in Ether mit NaBH_4 reduziert.



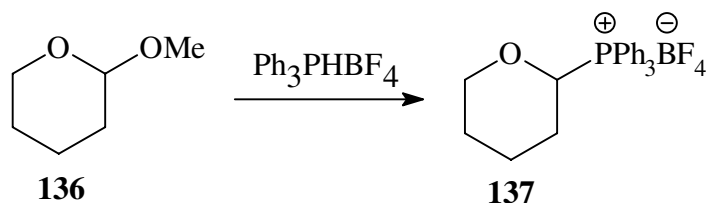
Schema 106

Durch diese Reaktionsführung konnte der Alkohol **(-)-135** ohne Probleme erhalten werden. Eine *in situ*-Schützung des Aldehyds **134** als Acetal kam nicht in Frage, da später das Methoxyacetal mit Hilfe von Ph_3PHBF_4 in ein Wittigsalz überführt werden sollte. Ohne Zweifel käme es zu einer Abspaltung der Acetalschutzgruppe unter Bildung des Wittigsalzes.

⁹⁸ T. Hayashi; K. Kanehira; T. Hagihara; M. Kumada *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 113

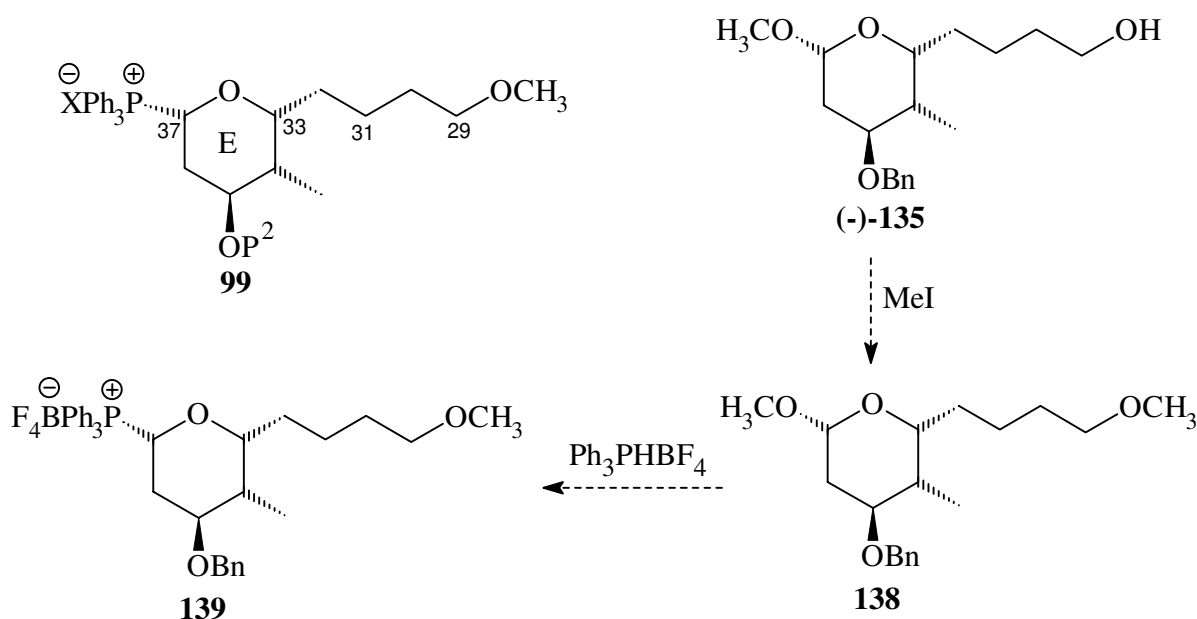
6.5.4. Synthese eines kupplungsfähigen C29 - C37-Bausteins von *Spongistatin 1*

In Kapitel 6.4.1. ist das Wittigsalz **99** als kupplungsfähiger Baustein vorgestellt worden. Die Darstellung von **99** sollte in Analogie zu einer Arbeit von S. V. Ley *et al.*⁹⁹ erfolgen. Sie konnten aus unsubstituierten Methoxyacetalen vom Typ **136** mit Hilfe von Ph_3PHBF_4 Wittigsalze darstellen. Diese Wittigsalze **137** setzten sie mit verschiedenen Aldehyden um.



Schema 107

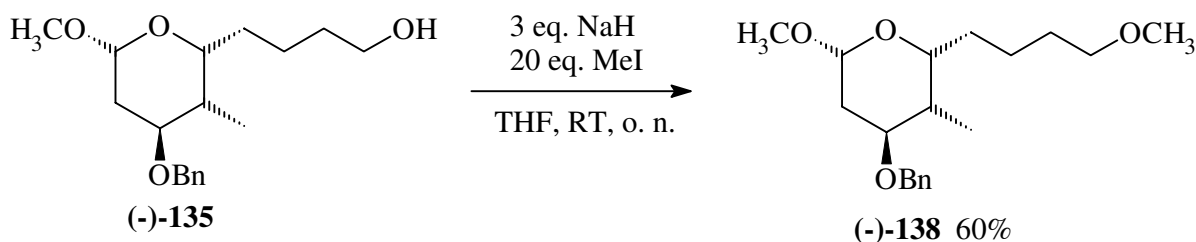
Die Reaktionsbedingungen von S. V. Ley *et al.* wurden bereits von R. Dunkel⁴³ auf Ring C der *Spongistatine* übertragen. Schema 108 zeigt den geplanten Syntheseablauf für das C29 - C37-Segment.



Schema 108

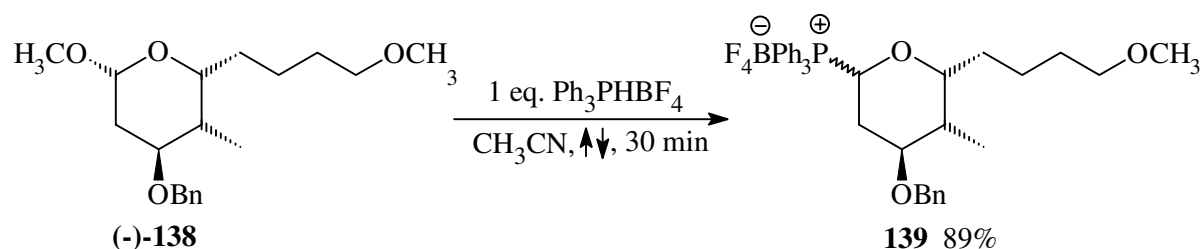
Der Alkohol **(-)-135** könnte als Methylether geschützt werden, da sich dieser Ether orthogonal zur Benzylschutzgruppe verhält. Silylschutzgruppen schieden von vornherein aus, da das Wittigsalz mit Ph_3PHBF_4 gebildet werden sollte. Die Reaktion läuft unter sauren Bedingungen in der Anwesenheit von Fluoridionen ab. Unter diesen Reaktionsbedingungen ist keine Silylschutzgruppe stabil. Daher wurde der Alkohol als Methylether geschützt. Diese Schutzgruppe müsste unter den zu erwartenden Reaktionsbedingungen stabil sein.

⁹⁹ S. V. Ley; B. Lygo; H. M. Organ; A. Wonnacott *Tetrahedron* **1985**, 41, 3825



Schema 109

Nach der Darstellung des Methylethers konnte die letzte Reaktion der Sequenz in Angriff genommen werden. Es wurden die Reaktionsbedingungen von S. V. Ley *et al.*⁹⁹ auf den Methylether **(-)-138** angewendet.



Schema 110

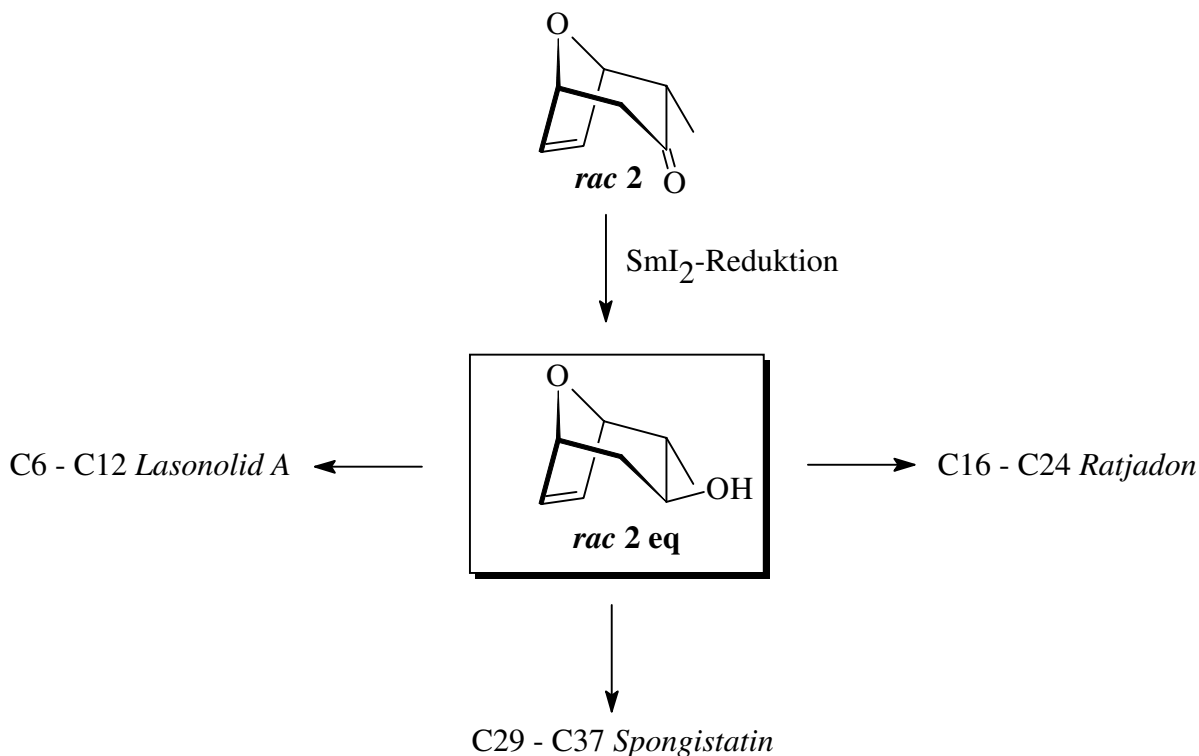
Tatsächlich gelang auch an diesem sterisch anspruchsvollen System die Darstellung des Wittigsalzes **139** in sehr guter Ausbeute. Wie erwartet war die Methyletherschutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen stabil.

Das Wittigsalz **139** markiert den Endpunkt der asymmetrischen Synthese des C29 - C37-Segments von *Spongistatin 1*¹⁰⁰. Das kupplungsfähige E-Fragment mit Seitenkette ist enantiomerenrein dargestellt worden. Wird in nächster Zeit ein kupplungsfähiger F-Ring-Baustein mit seiner Seitenkette synthetisiert, dann können die beiden Ringe nach der in Kapitel 6.4.1. vorgestellten Strategie verknüpft werden. Die im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann angestrebte enantiomerenreine Darstellung der südlichen Hälfte des *Spongistatin 1* wäre damit abgeschlossen.

¹⁰⁰ Die gesamte Synthese wurde auch mit dem anderen Regioisomer durchgeführt, siehe exp. Teil

7. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde das Oxabicyclen-Konzept weiter ausgearbeitet und angewendet. Auf dem Weg zur Synthese enantiomerenreiner Tetrahydropyraneinheiten in marinen Naturstoffen wurde erstmals ein äquatorial monomethyliertes 8-Oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 2** in einer [4+3]-Cycloaddition epimerenrein dargestellt. Dieses Bicycloketon **rac 2** bildete den Ausgangspunkt für die Synthesen von verschiedenen Tetrahydropyraneinheiten.

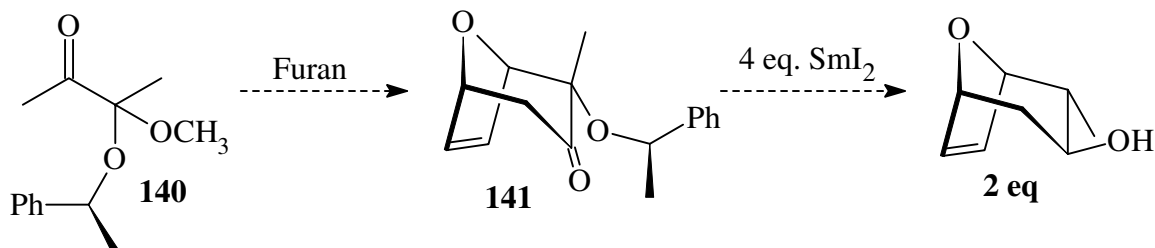


Schema 111

Durch die Entdeckung der diastereoselektiven Reduktion mit Samariumdiodid konnte die Schlüsselverbindung **rac 2 eq** synthetisiert werden. Möglichkeiten und Grenzen dieser Reduktion wurden an unterschiedlich methylierten 8-Oxabicycloketonen untersucht. Die beobachteten Diastereoselektivitäten zugunsten des äquatorialen Epimeren waren so ausgezeichnet, daß diese Ergebnisse veröffentlicht wurden (*J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650). Durch die SmI₂-Reduktion ist das bislang ungelöste Problem der Darstellung von äquatorialen Alkoholen bei den 8-Oxa-bicycloketonen gelöst worden.

Eine asymmetrische Lenkung der [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Borsäureestern gelang mit den in dieser Arbeit synthetisierten, sterisch sehr anspruchsvollen Verbindungen **49** und **50** nicht. Die Ergebnisse von D. Wagner²⁷, die ebenfalls chirale Borsäureester in der [4+3]-Cycloaddition eingesetzt hat und keine Lenkung erzielte, sind mit diesen Ergebnissen im Einklang. Eine asymmetrische Induktion scheint auf diese Weise nicht möglich zu sein, zumindest solange die Reaktivität der Oxyallylkationenbildung hoher Temperaturen bedarf.

Eine asymmetrische Lenkung mit Hilfe von chiralen Auxiliaren **140** ist dagegen bei -78° bis -100°C möglich, wie neueste Ergebnisse von C. Stark²⁶ und S. Pierau^{14d} zeigen. Die Umsetzung des Cycloaddukts **141** mit SmI_2 würde zunächst die zur Carbonylfunktion α -ständige Fluchtgruppe entfernen^{14d} und hierbei die Methylgruppe in die äquatoriale Position überführen. Mit weiterem SmI_2 würde dann die Reduktion zum äquatorialen Alkohol **2 eq** erfolgen¹⁰¹ (siehe Kapitel 4.4.). Durch diese Lenkung mit anschließender Reduktion könnte die Schlüsselverbindung **2 eq** enantiomerenrein dargestellt werden.

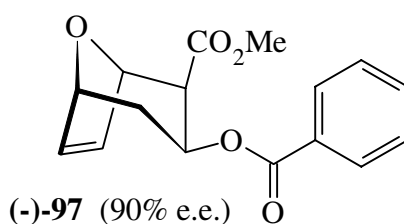


Schema 112

Der enantiomerenreine Alkohol **2 eq** wäre ein guter Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit durchgeführte Synthese des C29 - C37-Segments des *Spongistatin 1*

Die Darstellung des C6 - C12-Segments von *Lasonolid A* war durch asymmetrische Deprotonierung oder enzymatische Verseifung nicht möglich. Die axiale Methylierung des Stammbicycloktons **1** nach asymmetrischer Deprotonierung liefert zwar in ausgezeichneter Ausbeute (69%) das Bicyclokton (-)-**40**, leider konnte die axiale Methylgruppe nicht vollständig zum äquatorialen Epimer equilibriert werden.

Durch die asymmetrische Deprotonierung des Stammbicycloktons **1** und das Abfangen des Carbanions mit Methylcyanoformiat ist aber die bis *dato* unbekannte asymmetrische Synthese des 6,7-Dehydro-8-oxacocains (-)-**97** gelungen.

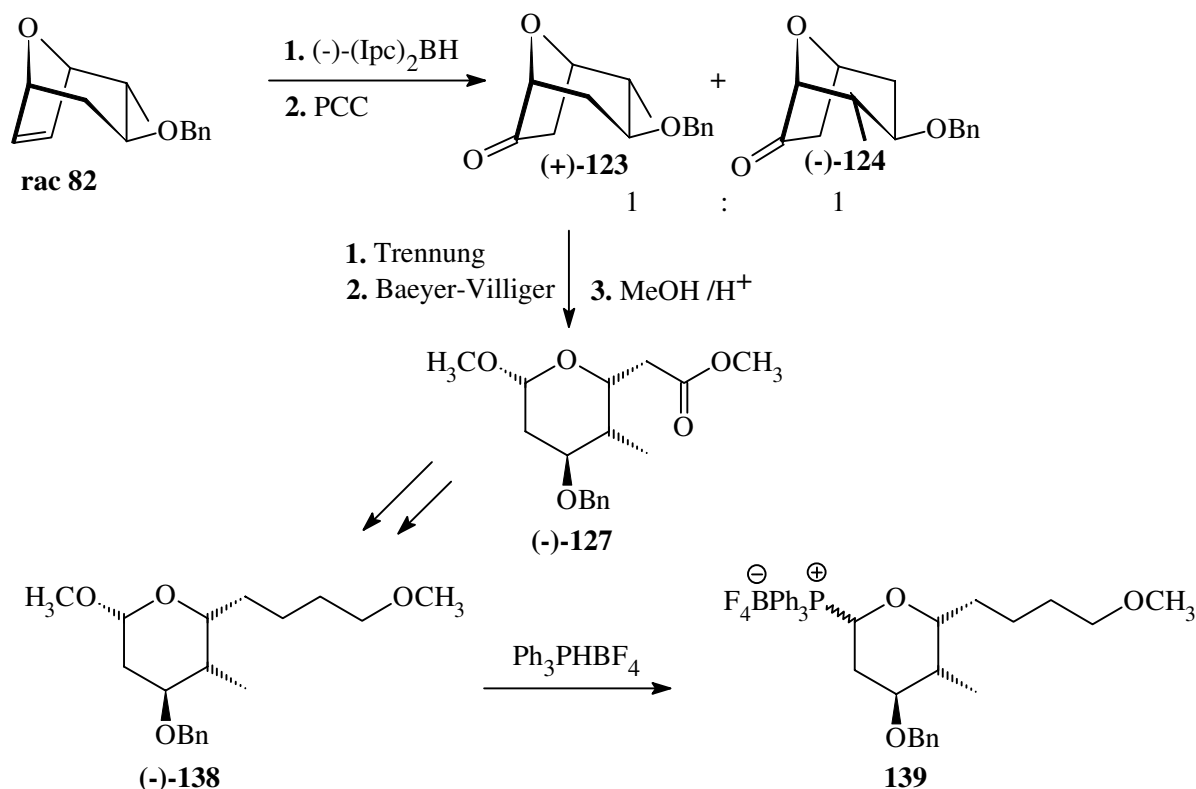


Schema 113

Die Synthese umfaßte nur drei Stufen, und das Dehydrooxacocain wurde enantiomerenrein dargestellt. Durch diese Anwendung ist die Bedeutung des Stammbicycloktons **1** als universeller Synthesebaustein ein weiteres Mal herausgestellt worden.

Den Schlüsselschritt in der enantiomerenreinen Synthese des C29 - C37-Segments des *Spongistatin 1* stellt die asymmetrische Hydroborierung des Benzylethers *rac* **82** mit (-)- $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ dar. Nach der anschließenden Oxidation ließen sich die beiden Regioisomere (+)-**123** und (-)-**124** trennen, und man gelangte so zu enantiomerenreinen Verbindungen. Die Darstellung von (+)-**123** aus *rac* **82** entspricht einer modifizierten, kinetischen Racematspaltung.

¹⁰¹ vgl. hierzu auch A. Misske Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1997



Schema 114

Nach einer Baeyer-Villiger- Oxidation und saurer Methanolyse gelangte man zum gemischten Acetal **(-)-127**, das den Ausgangspunkt für die weitere Synthese des C29 - C37-Segments bildete. Es gelang der regioselektive Aufbau der C29 - C33-Seitenkette mit terminaler Funktionalität, so daß an C29 selektiv eine Doppelbindung generiert werden konnte. Abschließend gelang die Überführung von **(-)-138** in das Wittigsalz **139** mit Hilfe von Ph_3PHBF_4 . Wittigsalz **139** ist ein kupplungsfähiges Fragment mit drei stereogenen Zentren, wodurch die enantiomerenreine Synthese des C29 - C37-Segments von *Spongistatin 1* erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Die neu entdeckte diastereoselektive Reduktion mit Samariumdiodid und die Racematspaltung *via* asymmetrische Hydroborierung mit $(-)(\text{Ipc})_2\text{BH}$ und anschließender Oxidation konnte von P. Schäfer⁵⁹ erfolgreich in der enantiomerenreinen Synthese des C16 - C24-Segments von *Ratjadon* eingesetzt werden. Durch diese Sequenz ist auch die Darstellung des C6 - C12-Segments von *Lasonolid A* gelöst worden, das durch asymmetrische Deprotonierung oder enzymatische Verseifung nicht zugänglich ist.

Neue in dieser Arbeit gefundene stereoselektive Transformationen sind die:

1. Äquatoriale Einführung einer Methylgruppe
2. Diastereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe
3. Modifizierte Racematspaltung *via* asymmetrische Hydroborierung.

Damit haben sich die Möglichkeiten des Oxabicyclenkonzpts vergrößert. Es erlaubt die asymmetrische Synthese von Tetrahydropyraneinheiten, die in einer Vielzahl von Naturstoffen vorkommen. Das konnte eindrucksvoll in der ersten enantiomerenreinen Darstellung des C29 - C37-Segments von *Spongistatin 1* gezeigt werden.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 200 SY, AM 300 und AM 400 der Firma Bruker bei Raumtemperatur gemessen, die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform (CDCl_3) mit Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard (falls nicht anders vermerkt). Die Charakterisierung der Signale erfolgte durch die Angaben der chemischen Verschiebung (ppm, parts per million auf der δ -Skala), der Signalmultiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qn = Quintett, m = Multipllett, br = breites Signal sowie die Kombination dieser Bezeichnungen), der Kopplungskonstanten J (in Hertz) und der Integrationsverhältnisse (Anzahl der H-Atome).

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 200, AM 300 und AM 400 der Firma Bruker aufgenommen, die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur und, wenn nicht anders angegeben, in Deuteriochloroform (CDCl_3) mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen auf der δ -Skala sind in ppm (parts per million) angegeben. Die Spektren wurden entweder als DEPT (*distortionless enhancement by polarization transfer*) oder APT (*attached proton test*) aufgenommen. Sind die Spektren im APT-Verfahren aufgenommen worden, dann erscheinen sekundäre und quartäre Kohlenstoffatome als positive Signale ("+"), primäre und tertiäre Kohlenstoffatome als negative Signale ("-").

Massenspektren (MS, HRMS, MS-FAB) wurden mit dem Spektrometer MAT 312 der Firma Finnigan bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und dem Autospec der Firma VG aufgenommen. Die Meßtemperatur und die relativen Intensitäten in Prozent zum Basispeak sind jeweils angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei Raumtemperatur in *m*-NBA (*m*-Nitrobenzylalkohol) gemessen.

Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Elektrophotometer 580 und dem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind jeweils angegeben durch: CHCl_3 = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, kap. Film = kapillarer Film. Die Angabe der Bandenlage erfolgt in ν Wellenzahlen (cm^{-1}).

Elementaranalysen (EA) wurde mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heräus durchgeführt.

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 bei Raumtemperatur ermittelt. Das monochromatische Licht hatte eine Wellenlänge von 589 nm (Natrium D-Linie). Die Konzentration (in 10 mg/ml) und das verwendete Lösungsmittel sind jeweils angegeben.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einer Büchi Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert.

Gaschromatogramme (GC) wurden mit einem HP-5800 II Gaschromatographen der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54 Kapillarsäule der Firma Macherey & Nagel (Länge 25 m) und Flammenionisationsdetektor aufgenommen. Die Integration erfolgte mit einem HP 3896 Integrator. Als Trägergas diente Stickstoff.

Kugelrohrdestillationen wurden mit dem Gerät GKR 50 der Firma Büchi durchgeführt. Die Angabe der Destillationstemperatur bezieht sich auf das Luftbad.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firma Baker (Partikelgröße 60-200 µm) bei geringem Überdruck durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte auf Aluminium-Fertigfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck mit Fluoreszenz-Indikator.

Lösungsmittel wurden vor der Verwendung destilliert und gegebenenfalls absolutiert. Der Petrolether (PE) bestand aus einem Gemisch niedrigsiedender Kohlenwasserstoffe und hatte einen maximalen Siedepunkt von 70°C. Trockene Solventien wurden nach Anleitung aufbereitet und über aktivem Molekularsieb (3 oder 4 Å) aufbewahrt¹⁰³. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden frisch von Natrium/Benzophenon destilliert eingesetzt. Dichlormethan wurde vor Verwendung von Calciumhydrid destilliert. Die zur Aufarbeitung verwendeten Salzlösungen waren gesättigt.

2. Arbeitsvorschriften und spektroskopische Daten

2.1. Verzeichnis der exemplarischen Arbeitsvorschriften

E1	Asymmetrische Cycloaddition	98
E2	Reduktion mit SmI₂	110
E3	Ozonolyse-Reduktionssequenz	119
E4	Reduktion mit NaBH₄/CeCl₃·7H₂O	127
E5	Hydroborierung mit BH₃·S(CH₃)₂	147
E6	PCC-Oxidation	148
E7	Baeyer-Villiger-Oxidation	149
E8	Saure Methanolyse	151
E9	Asymmetrische Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH	153

Anmerkung zur Nummerierung der Verbindungen

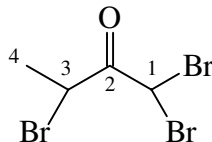
Die Nummerierung der Moleküle im experimentellen Teil wurde aus praktischen Gründen abweichend von der IUPAC-Nomenklatur gewählt. In der Auflistung der ¹H-NMR-spektroskopischen Daten bezeichnen die Suffixe -eq und -ax jeweils äquatorial- und axialständige Substituenten (Protonen) am Sechsringsystem.

¹⁰³ D. D. Perrin; W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals* 3rd Ed, Pergamon Press, Oxford 1988

2.2. Beschreibung der Versuche

2.2.1. Versuche zu Kapitel 3.

1,1,3-Tribrom-2-butanon 34



Man löst 5.56 ml Dibrommethan (80 mmol) und 5.19 ml 2-Brompropionsäureethylester (40 mmol) in 50 ml THF. Zu dieser Lösung werden bei -78°C langsam 80 mmol LDA (in 50 ml THF) getropft. Nachdem die LDA-Lösung zugegeben worden ist, rührt man noch 20 min bei -78°C und hydrolysiert dann mit 40 ml 6N HCl. Die Reaktionslösung wird mit Ether extrahiert und die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels weist das Produkt oft schon eine ausreichende Reinheit auf. Ist dies nicht der Fall, kann durch Kugelrohrdestillation ($90\text{--}100^{\circ}\text{C}/0.05\text{ mmHg}$) gereinigt werden.

Ausbeute: 12.23 g (39.6 mmol), 99%, hellgelbe Flüssigkeit
 $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ [308.7951]

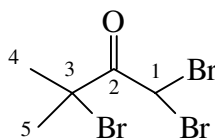
IR (kap. Film): 1738, 1442, 1023

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz)
 6.37 (s, 1H, H-1), 5.01 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.9 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50 MHz)
 189.65 (+, C-2), 40.29 (-, C-3), 39.21 (-, C-1), 20.88 (-, C-4)

MS (RT): 311 (1), 309 ($\text{M}^+ + 1$, 3), 307 (2), 137 (85), 109 (96), 107 (100)

1,1,3-Tribrom-3-methyl-2-butanon 52

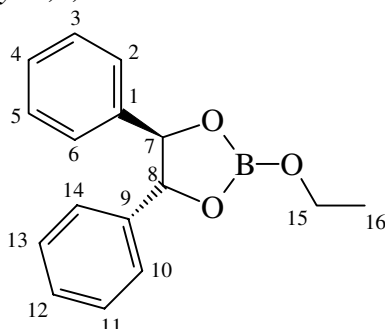


40 ml 3-Methyl-2-butanon (374 mmol) werden bei 0°C mit 0.3 ml PBr_3 (3 mmol) versetzt. Bei dieser Temperatur tropft man innerhalb 1h 59 ml Brom (1.15 mol) zu. Ist die HBr-Entwicklung abgeklungen, kann auf RT erwärmt werden. Man rührt noch 3h bei RT und verdünnt die Reaktionslösung dann mit Wasser und Chloroform. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen schüttelt man nun mit ges. NaHCO_3 -Lösung und abschließend mit einer ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, um überschüssiges Brom zu entfernen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30°C

unter Licht- und Sauerstoffausschluß abgezogen. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation (80°C, 0.05 mmHg) gereinigt.

Ausbeute:	51.3 g (159 mmol), 42%, hellgelber, zerfließlicher Feststoff $C_5H_7OBr_3$ [322.822]
IR (KBr):	3052, 1729, 1105, 1044
1H-NMR:	(200 MHz) 6.7 (s, 1H, H-1), 2 (s, 6H, H-5, H-4)
^{13}C-NMR:	(50 MHz) 192.02 (+, C-2), 60.96 (+, C-3), 35.68 (-, C-1), 30 (-, C-5, C-4)
MS (RT):	232 (M^+ , 1), 151 (43), 149 (55), 123 (94), 121 (100), 70 (34)

(4R,5R)-2-ethoxy-4,5-diphenyl-1,3,2-dioxaborolan **49**



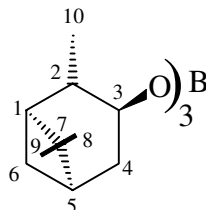
Man wiegt 1.11 g (+)-(*R,R*)-Hydrobenzoin (5.2 mmol) in einen Zweihalskolben mit Destillationsaufsatz ein. Danach wird eine stationäre N_2 -Atmosphäre hergestellt. Durch ein Septum gibt man nun nacheinander 5 ml Benzol und 1.22 ml $B(OEt)_3$ (7.2 mmol) zu. Jetzt erwärmt man unter Normaldruck zum Rückfluß. Nach 1h wird die Reaktionslösung auf RT abgekühlt und die Apparatur evakuiert (0.05 mmHg). Dabei werden überschüssiges Triethylborat und daran anschließend Ethanol azeotrop mit Benzol abdestilliert. Letzte Benzolreste entfernt man durch längeres Rühren im Vakuum (30°C, 0.05 mmHg). Der Destillationsrückstand besteht aus einem hochviskosen Öl, das keiner Reinigung unterzogen werden braucht und direkt weiterverwendet werden kann. Das Borat ist sehr hydrolyseempfindlich und darf daher nur in gut getrockneten Gefäßen bei -18°C gelagert werden.

Ausbeute:	1.25 g (4.66 mmol), 71%, farbloses, hochviskoses Öl $C_{16}H_{17}O_3B$ [268.1202]
IR (kap. Film):	3213, 1496, 1451, 1385, 1282, 1019
1H-NMR:	(200 MHz) 7.4-7.2 (m, 10H, Ph), 5.11 (s, 2H, H-8, H-7), 4.1 (q, $J = 6$ Hz, 2H, H-15), 1.34 (t, $J = 6$ Hz, 3H, H-16)

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 139.96 (+, C-9, C-1), 128.69 (-, C-5, C-3, C-13, C-11), 128.32
 (-, C-4, C-12), 125.8 (-, C-6, C-2, C-14, C-10), 85.55
 (-, C-8, C-7), 61.36 (+, C-15), 17.25 (-, C-16)

MS (RT): 275 (1), 270 (2), 269 ($\text{M}^+ + 1$, 15), 268 (M^+ , 65), 162 (100),
 78 (93)

Triisopinocampheylborat **50**



Die Darstellung des Triisopinocampheylborates erfolgt analog zur Darstellung des (4*R*,5*R*)-2-ethoxy-5,4-diphenyl-1,3,2-dioxaborolanes. Es werden 2g (+)-(*1S*,2*S*,3*S*,5*R*)-Pinen-3-ol (13 mmol) mit 0.72 ml $\text{B}(\text{OEt})_3$ (4.3 mmol) umgesetzt.

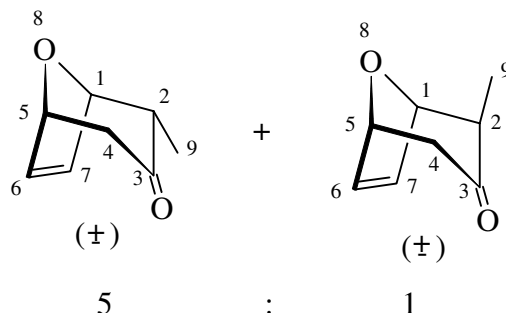
Ausbeute: 1.84 g (3.91 mmol), 61%, farbloses, hochviskoses Öl
 $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{B}$ [470.5441]

IR (kap. Film): 3369, 2906, 1452, 1403, 1348, 1284, 1155, 1039

^1H -NMR: (200 MHz)
 4.42 (s, $J = 6$ Hz, 3H, 3 · H-3), 2.61-2.2 (m, 6H, 3 · H-5, 3 · H-1),
 2.11-1.59 (m, 12 H, 3 · H-6, 3 · H-4), 1.28-1.04 (m, 21H, 3 · H-9,
 3 · H-8, 3 · H-2), 0.93 (s, 9H, 3 · H-10)

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 71.47 (-, C-3), 47.84 (-, C-1), 46.6 (-, C-5), 41.77 (-, C-2), 38.24
 (+, C-7), 34.33 (+, C-4), 33.58 (+, C-6), 27.69 (-, C-8), 23.82
 (-, C-9), 20.59 (-, C-10)

MS (50°C): 470 (M^+ , 1), 362 (2), 185 (15), 137 (76), 93 (46), 81 (100)

Exemplarische Arbeitsvorschrift **E1****2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac* 2/*rac* 40) (versuchte Lenkung)****Stufe I: [3+4]-Cycloaddition von Tribrombutanon an Furan.**

Man wiegt 225 mg Zink (3.5 mmol) in einen Zweihalskolben mit Rückflußkühler ein. Nach dem Ausheizen unter N₂-Atmosphäre werden 1 ml THF und 0.48 ml Furan (6.6 mmol) zugegeben, danach wird bei RT gerührt. Man mischt 1.02 g, 1,1,3-Tribrom-2-butanon (3.3 mmol) mit 1.074 g (+)-(*R,R*)-Borat **49** (4 mmol) und löst in 1 ml THF. Diese Lösung wird langsam zu der Zn/Furan-Suspension getropft. Nachdem das gesamte Edukt zugetropft worden ist, wird zum Rückfluß erwärmt und 1h rückflusiert. Jetzt kühlt man die Reaktionslösung auf RT ab und kann mit der Aufarbeitung beginnen, indem mit Eiswasser verdünnt wird. Die Metallsalze werden abgenutscht, mit Ether gewaschen und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung geschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen reextrahiert man mit Ether. Abschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das licht- und sauerstoffempfindliche Rohprodukt setzt man direkt in die reduktive Debromierungsreaktion ein.

Stufe II: Reduktive Debromierung des bromierten Cycloaddukts.

In einen 10 ml Zweihalskolben wiegt man 526 mg Zink (8.25 mmol), 441 mg NH₄Cl (8.25 mmol) und 82 mg CuCl (0.83 mmol) ein. Nach dem Ausheizen unter N₂-Atmosphäre wird mit 2 ml Methanol eine Suspension hergestellt und bei -78°C gerührt. Das bromierte Cycloaddukt löst man in 2 ml Methanol und tropft es langsam zu der bei -78°C gerührten Zn/CuCl/NH₄Cl-Suspension. Dabei kann durch dünnschichtchromatographische Kontrolle die Bildung des Produktes verfolgt werden. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und am nächsten Tag mit der Aufarbeitung begonnen. Dazu nutscht man die Feststoffreste ab und wäscht mit Et₂O. Das Filtrat wird mit H₂O gewaschen und die wäßrige Phase gründlich mit CHCl₃ reextrahiert. Danach trocknet man über MgSO₄ und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/ PE).

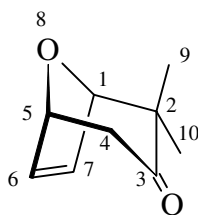
Ausbeute: 59.3 mg (0.43 mmol), 13%, gelbes Öl.
 C₈H₁₀O₂ [138.1662]

Spektroskopische Daten: Entsprechen dem jeweiligen Einzelspektrum von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac* 2) und 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac* 40). Das Verhältnis von äquatorialer zu axialer Methylgruppe läßt sich leicht am ¹H-NMR Signal dieser Methylprotonen bestimmen. Äquatoriale Methylgruppe bei 0.98 ppm und

axiale Methylgruppe bei 1.34 ppm. Hier ist das Verhältnis der Integrale 5 : 1.

Enantiomerenreinheit: **Racemat** (^1H -NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac* 3 (versuchte Lenkung)



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E1** werden 1.2 g 1,1,3-Tribrom-3-methyl-2-butanon (3.7 mmol) mit 1.2 g (+)-(*R,R*)-Borat **49** (4.5 mmol), 255 mg Zink (3.9 mmol) und 0.54 ml Furan (7.5 mmol) umgesetzt. Nach der reduktiven Debromierung mit 601 mg Zink (9.25 mmol), 495 mg NH₄Cl (9.25 mmol) und 91 mg CuCl (0.93 mmol) wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 94.2 mg (0.62 mmol), 17%, gelbes Öl
C₉H₁₂O₂ [152.19308]

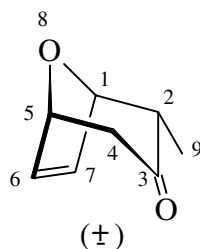
IR (kap. Film): 2964, 1709, 1116, 1100

^1H -NMR: (200 MHz)
6.32 (dq, *J* = 3, 8 Hz, 2H, H-7, H-6), 4.99 (dt, *J* = 1, 5 Hz, 1H, H-5), 4.45 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-1), 2.89 (dd, *J* = 5, 16 Hz, 1H, H-4(ax)), 2.21 (dd, *J* = 1, 16 Hz, 1H, H-4(eq)), 1.32 (s, 3H, H-9(ax)); 0.98 (s, 3H, H-10(eq))

^{13}C -NMR: (50 MHz)
210.87 (+, C-3), 134.37 (-, C-6), 132.96 (-, C-7), 85.86 (-, C-1), 78.09 (-, C-5), 52.71 (+, C-2), 43.47 (+, C-4), 24.34 (-, C-9), 19.68 (-, C-10)

MS (RT): 153 (M⁺+1, 5), 152 (M⁺, 52), 95 (32), 82 (100), 81 (84), 70 (89)

Enantiomerenreinheit: **Racemat** (^1H -NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac* 2 (versuchte Lenkung mit Triisopinocampheylborat)

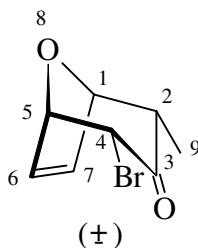
Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E1** werden 931 mg 1,1,3-Tribrom-2-butanon (3 mmol) mit 1.7 g (*1S,2S,3S,5R*)-Triisopinocampheylborat **51** (3.6 mmol), 195 mg Zink (3 mmol) und 0.52 ml Furan (7.2 mmol) umgesetzt. Diesmal wird das bromierte Cycloaddukt isoliert (Säulenchromatographie Et₂O/PE), um das Isopinocampheol abzutrennen. Man erhält 0.4095 g eines gelben Öles (63%), dessen Reinheit gaschromatographisch bestimmt wird.

56 mg des bromierten Cycloadduktes **54** (0.26 mmol) werden gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E1** debromiert. Nach der reduktiven Debromierung mit 41.9 mg Zink (0.65 mmol), 34.5 mg NH₄Cl (0.65 mmol) und 6.3 mg CuCl (0.07 mmol) wird auf eine Aufarbeitung verzichtet und, nachdem die Zinkbromidreste abfiltriert worden sind, das Rohprodukt direkt auf Kieselgel gezogen und durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (0.19 mmol), 72%, gelbes Öl
C₈H₁₀O₂ [138.1662]

Spektroskopische Daten: Entsprechen der racemischen Verbindung ***rac* 2**

Enantiomerenreinheit: **Racemat** (¹H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

2.2.2. Versuche zu Kapitel 4.**2-Methyl-4-brom-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on 54**

Die Cycloaddition erfolgt gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E1** nur werden in der ersten Stufe ([4 + 3] Cycloaddition) 0.9 Äquivalente Zink eingesetzt, damit ein Teil des Cycloadduktes nicht schon in dieser Stufe debromiert.

Man setzt 3.458 g Tribrombutanon (11.5 mmol) mit 673 mg Zink (10.35 mmol), 2.34 ml B(OEt)₃ (13.8 mmol) und 1.67 ml Furan (23 mmol) um. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt. Das bromierte Cycloaddukt ist sehr instabil und muß vor Licht- und Sauerstoffeinwirkung geschützt werden. Die Lagerung bei -18°C ist möglich.

Ausbeute: 1.52 g (7 mmol), 61%, gelbes Öl
C₈H₉O₂Br [217.0623]

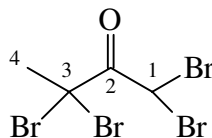
IR (kap. Film): 2970, 1719, 1219, 1059

¹H-NMR: (200 MHz)
6.46 (dq, J = 2, 6, 10 Hz, 2H, H-7, H-6), 5.15 (dd, J = 2, 3 Hz, 1H, H-5), 4.87 (dd, J = 2, 3 Hz, 1H, H-1), 4.74 (dd, J = 1, 5 Hz, 1H, H-4(ax)), 3.05 (qn, J = 1, 3 Hz, 1H, H-2(ax)), 1.06 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9(eq))

¹³C-NMR: (50 MHz)
198.71 (+, C-3), 134.52 (-, C-6), 132.95 (-, C-7), 82.89 (-, C-5), 82.54 (-, C-1), 56 (-, C-2), 53.5 (-, C-4), 10.58 (-, C-9)

MS (RT): 219 (M⁺+2, 2), 218 (M⁺+1, 12), 217 (M⁺, 2), 137 (100), 82 (70)

Das bromierte Cycloaddukt kann gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E1** debromiert werden und man erhält das Bicycloketon **rac 2** epimerenrein mit äquatorialer Methylgruppe.

1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon **63**

117.2 ml 2-Butanon **62** (1.31 mol) werden bei 0°C mit 1.2 ml PBr₃ (12.8 mmol) versetzt. Bei dieser Temperatur werden 268 ml Brom (5.23 mol) innerhalb von 2.5 h zugegeben. Nach dem Abklingen der HBr-Entwicklung kann das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluß bei RT gerührt werden. Zur Vervollständigung der Reaktion wird sieben Tage bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und Chloroform versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen schüttelt man nun mit ges. NaHCO₃-Lösung und anschließend mit einer ges. Na₂S₂O₃-Lösung, um überschüssiges Brom zu entfernen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30°C unter Licht- und Sauerstoffausschluß abgezogen. Das Rohprodukt wird bei -18°C zur Kristallisation gebracht und mit kaltem Petrolether gewaschen.

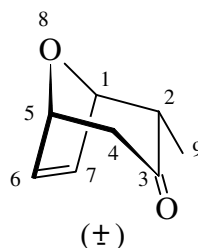
Ausbeute: 402.45 g (1.04 mol), 79%, weiß-hellgelber, wachsartiger, zerfließlicher Feststoff
C₄H₄OBr₄ [387.6912]

IR (KBr): 3044, 1737, 1263, 1152, 1057

¹H-NMR: (200 MHz)
6.78 (s, 1H, H-1), 2.62 (s, 3H, H-4)

¹³C-NMR: (50 MHz)
(+, C-2), 55.75 (+, C-3), 35.14 (-, C-4), 32.94 (-, C-1)

MS (RT): 393 (3), 392 (M⁺+4, 28), 391 (M⁺+3, 9), 390 (M⁺+2, 39), 388 (M⁺, 46), 134 (100)

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac* 2**Stufe I. [3+4]-Cycloaddition von Tetrabrombutanon an Furan.**

In einen 500 ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wiegt man 27.3 g Zink (420 mmol) ein. Nach dem Ausheizen unter N_2 -Atmosphäre werden 80 ml THF und 57.9 ml Furan (800 mmol) zugegeben, danach wird bei RT gerührt. Man mischt 155.1 g 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (400 mmol) mit 81.5 ml $B(OEt)_3$ (480 mmol) und löst in 80 ml THF. Diese Lösung wird innerhalb von 2.5 h zu der Zn/Furan-Suspension getropft, wobei eine Erwärmung der Reaktionslösung zum Rückfluß zu beobachten ist. Hat sich die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, kann mit der Aufarbeitung begonnen werden, indem mit Eiswasser verdünnt wird. Die Metallsalze werden abgenutscht, mit Ether gewaschen und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung geschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen reextrahiert man mit Ether. Abschließend wird die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das licht- und sauerstoffempfindliche Rohprodukt setzt man direkt in die reduktive Debromierungsreaktion ein.

Stufe II. Reduktive Debromierung des α,α' -dibromierten Cycloadduktes.

In einen 1l Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter wiegt man 130 g Zink (2 mol), 107g NH_4Cl (2 mol) und 19.8 g $CuCl$ (0.2 mol) ein. Nach dem Ausheizen unter N_2 -Atmosphäre wird mit 350 ml Methanol eine Suspension hergestellt und bei $-78^\circ C$ gerührt. Das α,α' -dibromierte Cycloaddukt löst man in 100 ml Methanol und tropft es innerhalb von 1.5 h zu der bei $-78^\circ C$ gerührten Zn/ $CuCl$ / NH_4Cl -Suspension. Dabei kann durch dünnschichtchromatographische Kontrolle die Bildung des Produktes verfolgt werden. Es ist darauf zu achten, daß sich bei der Zugabe des α,α' -dibromierten Cycloadduktes kein Eduktdepot im Reaktionskolben bildet, da sonst die stark exotherme Debromierung nicht mehr kontrolliert werden kann. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Man rührt über Nacht bei RT und beginnt am nächsten Tag mit der Aufarbeitung. Dazu werden die Feststoffreste abgenutscht und mit Et_2O gewaschen. Das Filtrat wird mit H_2O gewaschen und die wäßrige Phase gründlich mit $CHCl_3$ reextrahiert. Danach trocknet man über $MgSO_4$ und reinigt das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation ($120-135^\circ C/0.05 mmHg$) oder Säulen-chromatographie (Et_2O/PE).

Ausbeute: 24.86 g (180.1 mmol), 45%, hellgelber, zerfließlicher Feststoff
 $C_8H_{10}O_2$ [138.1662]

IR (kap. Film): 2968, 1713

1H -NMR: (200 MHz)
 6.25-6.38 (m, 2H, H-7, H-6), 5.04 (dt, $J = 5, 1$ Hz, 1H, H-5),
 4.86 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1H, H-1), 2.81 (t, $J = 2$ Hz, 1H, H-2(ax)),

2.71 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-4(ax)), 2.3 (dd, $J = 15, 1$ Hz, 1H, H-4(eq)), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9(eq))

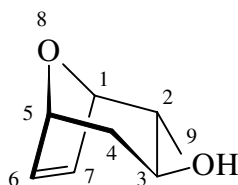
^{13}C -NMR: (50 MHz)
207.31 (+, C-3), 134.84 (-, C-6), 131.87 (-, C-7), 81.73 (-, C-5),
78.15 (-, C-1), 51.52 (-, C-2), 45.91 (+, C-4), 10.1 (-, C-9)

MS (RT): 140 (1), 139 ($\text{M}^+ + 1$, 6), 138 (M^+ , 45), 95 (14), 82 (100), 81 (95),
70 (11), 68 (11)

HRMS: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$
ber.: 138.0681 gef.: 138.0681.

Versuche zu Kapitel 4.4.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**2 eq**) durch Mitsunobu-Inversion



Stufe I: Veresterung mit para-Nitrobenzoesäure

Man wiegt 1.5 g Triphenylphosphin (5.72 mmol) ein und löst in 10 ml Benzol. 400mg des Alkoholes (**2 ax**) (2.86 mmol) werden in 5 ml Benzol gelöst zu dieser Lösung getropft. Jetzt kühlt man auf 0°C ab und tropft langsam 956 mg Paranitrobenzoesäure (5.72 mmol) gelöst in 10 ml Benzol zu, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Anschließend werden 0.9 ml DEAD (5.72 mmol) zugetropft, wodurch sich die Reaktionslösung gelb verfärbt. Man erwärmt auf RT und rührt über Nacht. Am nächsten Morgen hat sich ein gelber Niederschlag gebildet und die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt die Bildung eines neuen Produktes an. Die Reaktionslösung wird mit Ether in einen Schütteltrichter überführt und mit ges.- NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Ether reextrahiert. Man trocknet über MgSO_4 engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

Ausbeute: 285.2 mg (0.99 mmol), 35%, gelb-weiße Kristalle, Smp.: 65°C
 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$ [289.2878] (Paranitrobenzoesäureester **67**)

Der Paranitrobenzoesäureester **67** wird nach gaschromatographischer Reinheitskontrolle ohne weitere spektroskopische Charakterisierung in die Stufe II (Verseifung) eingesetzt.

Stufe II: Verseifung mit Bariumhydroxyd

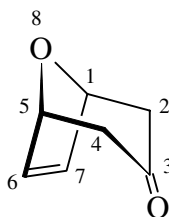
285.2 mg des para-Nitrobenzoates (0.99 mmol) werden vorgelegt und in 20 ml Methanol gelöst. Bei RT gibt man 28.4 mg $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (0.09 mmol) portionsweise zu und rührt über Nacht. Am nächsten Morgen zeigt die

dünnschichtchromatographische Kontrolle quantitativen Umsatz an. Man gibt die Reaktionslösung auf das gleiche Volumen verd. Zitronensäure und extrahiert die wäßrige Phase mit Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden noch einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und schließlich über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 67.9 mg (0.48 mmol), 49% gelbes Öl
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ [140.1821]

Die spektroskopischen Daten entsprechen dem Alkohol (**2eq**), der durch die SmI_2 -Reduktion erhalten worden ist.

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **1**



Die Darstellung erfolgt gemäß Literatur-Vorschriften aus 1,1,3,3-Tetrabromaceton¹⁰⁴ über die Zink-Triethylborat Methode.

Ansatzgröße: 100 bis 400 mmol¹⁰⁵

Die Isolierung erfolgt entweder durch Kugelrohrdestillation (80-110°C/0.05 mmHg) oder durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

Ausbeute: 40 bis 55 %, weißer Feststoff, Smp.: 35.5°C
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ [124.1393]

IR (KBr) 3086, 2909, 1713, 1343, 1037

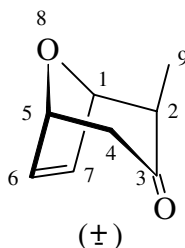
¹H-NMR: (200 MHz)
 6.27 (s, 2 H, H-7, H-6); 5.05 (d, J = 5 Hz, 2 H, H-5, H-1),
 2.77 (dd, J = 18, 5 Hz, 2 H, H-4ax, H-2ax), 2.34 (d, J = 18 Hz,
 2H, H-4eq, H-2eq)

¹³C-NMR: (50 MHz)
 205.25 (+, C-3), 133.29 (-, C-7, C-6), 77.10 (-, C-5, C-1), 46.40
 (+, C-4, C-4)

MS (RT): 124 (M^+ , 54), 106 (2), 95 (9), 82 (95), 82 (95), 81 (100), 68 (97)

¹⁰⁴ Hergestellt durch säurekatalysierte Tetrabromierung von Aceton, vgl. C. Rappe, *Ark. Kemi.*, **1964**, 21, 503

¹⁰⁵ M. F. Ansell, J. S. Mason, M. P. L. Caton, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1984**, 1061

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on 40

496 mg des Stammbicycloketons **1** (4 mmol) werden in 3 ml THF gelöst und bei -78°C zu einer Lösung von 0.62 ml LDA (4.4 mmol), 0.66 ml TMEDA (4.4 mmol) und 5 ml THF getropft. Man rührt die Reaktionslösung 5 min bei -78°C und gibt dann zügig 1.75 ml Methyljodid (28 mmol) hinzu. Jetzt wird die Temperatur langsam erhöht, wobei der Reaktionskolben aber im Methanol/Trockeneisbad bleibt. Nach ca. 3 h wird die Reaktion bei $+10^{\circ}\text{C}$ durch Zugabe von H_2O abgebrochen. Man überführt die Reaktionslösung in einen Schütteltrichter und trennt die Phasen. Die organische Phase wird anschließend mehrmals mit ges. NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 reextrahiert. Nachdem über MgSO_4 getrocknet worden ist, wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt (licht- und sauerstoffempfindlich) durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

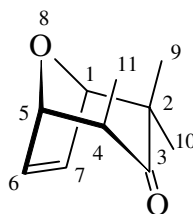
Ausbeute: 216.7 mg (1.57 mmol), 39%, hellgelbes Öl.
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ [138.0681]

IR (kap. Film): 2968, 1712

^1H -NMR: (200 MHz)
 6.35-6.25 (m, 2H, H-7, H-6), 5 (dt, $J = 1, 5$ Hz, 1H, H-5), 4.68 (s, 1H, H-1), 2.83 (dd, $J = 16, 5$ Hz, 1H, H-4(ax)), 2.35 (dq, $J = 7, 1$ Hz, 1H, H-4(eq)), 2.24 (dt, $J = 17, 1$ Hz, 1H, H-2 (eq)), 1.34 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 209.43 (+, C-3), 133.48 (-, C-7, C-6), 82 (-, C-5), 78 (-, C-1), 50.26 (-, C-2), 44.31 (+, C-4), 15.71 (-, C-9)

MS (RT): 139 (M^+ , 28), 137 (2), 123 (4), 95 (17), 81 (100)

2,2,4-Trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on 68

813 mg des 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (5.35 mmol) werden in 5 ml THF gelöst und bei -78°C zu einer Lösung von 0.82 ml LDA (5.9 mmol), 0.89 ml TMEDA (5.9 mmol) und 5ml THF getropft. Man rührt die Reaktionslösung 5 min bei -78°C und gibt dann zügig 2.67 ml Methyljodid (42.8 mmol) hinzu. Nach einer Stunde bei -78°C erwärmt man langsam auf RT und bricht nach einer weiteren Stunde die Reaktion durch Zugabe von H_2O ab. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 reextrahiert. Nachdem über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt worden ist, wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 594 mg (3.58 mmol), 67%, hellgelbes Öl
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [166.22]

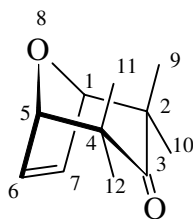
IR (CHCl_3): 2972, 2940, 1704, 1472, 1084, 1064

^1H -NMR: (400 MHz)
 6.33 (dq, $J = 7, 2$ Hz, 2H, H-7, H-6), 4.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-5),
 4.45 (s, 1H, H-1), 2.27 (q, $J = 8$ Hz, 1H, H-4), 1.40 (d, $J = 8$ Hz,
 3H, H-11), 1.34 (s, 3H, H-9), 0.95 (s, 3H, H-10)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 215.60 (C-3), 134.56 (C-7), 133.01 (C-6), 85.73 (C-5), 82.76
 (C-1), 52.41 (C-2), 49.02 (C-2), 26.40 (C-9), 20.44 (C-11), 18.04
 (C-10)

MS (RT): 67 (M^+ , +1,5), 166 (M^+ , 30), 151 (14), 123 (4), 111 (11), 96 (66),
 81 (86), 70 (31)

HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 ber.: 166.0995 gef.: 166.0993

2,2,4,4-Tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on 70

Die Darstellung erfolgt durch [3+4]-Cycloaddition (NaI/Cu-Methode) von 1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-dibrom-2-propanon an Furan.

24.27 g Cu (381.9 mmol) und 76.32 g NaI (509.2 mmol) werden vorgelegt und in 140 ml abs. Acetonitril suspendiert. Bei RT tropft man eine Lösung von 34.62 g 1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-dibrom-2-propanon, 36.84 ml Furan (509.2 mmol) und 48 ml Acetonitril hinzu. Dabei ist eine leichte Erwärmung zu beobachten. Es wird über Nacht gerührt und am nächsten Tag mit dest. H₂O verdünnt. Danach saugt man über eine Fritte ab und wäscht die zurückbleibenden festen Bestandteile mit Ether. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase eingeeengt und mit CHCl₃ aufgenommen. Man wäscht die org. Phase dreimal mit konz. NH₃-Lösung und abschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung. Es wird über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 12.88 g (71.5 mmol), 56%; braunes Öl
C₁₁H₁₆O₂ [180.2468]

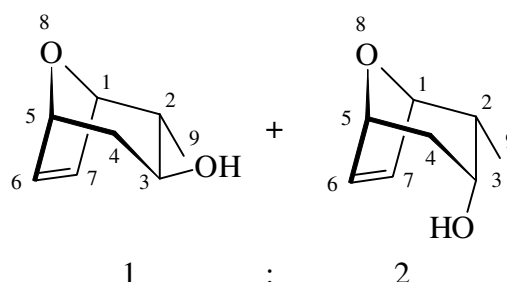
IR (kap. Film): 2968, 2928, 1700, 1380, 1064

¹H-NMR: (200 MHz)
6.36 (s, 2H, H-7, H-6), 4.43 (s, 2H, H-5, H-1), 1.35 (s, 6H, H-11, H-9), 0.93 (s, 6H, H-12, H-10)

¹³C-NMR: (50 MHz)
217.49 (+, C-3), 133.75 (-, C-C-7, C-6), 86.35 (-, C-5, C-1),
51.30 (+, C-4, C-2), 26.68 (-, C-11, C-9), 20.96 (-, C-12, C-10)

MS (RT): 181 (M⁺+1, 3), 180 (M⁺, 17), 165 (6), 137 (3), 111 (13),
110 (100), 109 (25), 95 (99), 81 (9), 70 (35)

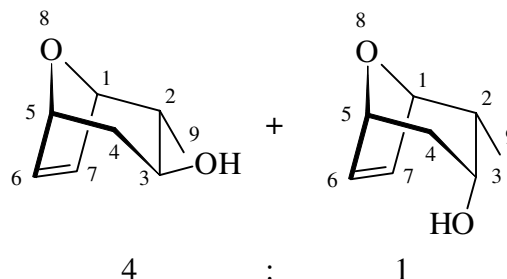
HRMS: C₁₁H₁₆O₂
ber.: 180.1150 gef.: 180.1147.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol 2 eq / 2 ax

1.38g des methylierten Bicycloketons **2** (10 mmol) werden in 3 ml THF und 2 ml EtOH vorgelegt. Danach kondensiert man ca. 25 ml NH_3 in den Reaktionskolben ein und gibt bei -78°C stückchenweise Li hinzu, wobei sich die Reaktionslösung dunkelblau verfärbt. Man gibt solange Li zu, bis die Blaufärbung nicht mehr verschwindet. Dabei wird die Reaktionslösung hochviskos und es werden weitere 3 ml THF zugegeben, damit die Lösung weiter gerührt werden kann. Nach 1 h bei -78°C zeigt dünnschichtchromatographische Kontrolle an, daß das Edukt vollständig abreagiert ist. Danach wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt, um das NH_3 abzdampfen. Am nächsten Morgen löst man den Niederschlag in H_2O , schüttelt die wäßrige Phase mit Essigester aus und trocknet die organischen Phasen über MgSO_4 . Nach dem Einengen wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 1.2 g (8.67 mmol), 86%, gelbes Öl
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$: [141.1821]

Spektroskopische Daten: Entsprechen den Einzelspektren von:
 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **2 eq** und
 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **2 ax**.
 Die Produktverteilung läßt sich gaschromatographisch und im ^1H -NMR Spektrum anhand der Integrationsverhältnisse bestimmen.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol 2 eq / 2 ax

Man wiegt 0.5 g Na (21.72 mmol) ein und gibt 5 ml EtOH hinzu. Danach wird unter Eiskühlung 1 g des methylierten Bicycloketons **2** (7.24 mmol) in 7 ml EtOH gelöst zugetropft. Nach beendeter Zugabe gibt man weitere 3 ml EtOH zu und rückflusiert 3 ½ h. Zur Aufarbeitung wird vorsichtig mit H_2O verdünnt und mit Essigester ausgeschüttelt, wobei die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt wird. Man trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

Ausbeute: 419.1 mg (2.97 mmol), 41%, dunkelrotes Öl
 $C_8H_{12}O_2$: [141.1821]

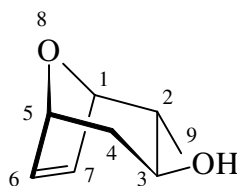
Spektroskopische Daten: Entsprechen den Einzelspektren von:
 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **2 eq** und
 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **2 ax**.
 Die Produktverteilung läßt sich gaschromatographisch und
 im 1H -NMR Spektrum anhand der Integrationsverhältnisse
 bestimmen.

Exemplarische Arbeitsvorschrift für die Reduktion mit SmI_2 **E2**

In einen 25 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden 740.5 mg Sm (4.93 mmol) und 1.11 g Diiodethan (3.94 mmol) eingewogen. Die Apparatur wird wechselweise an der Ölpumpe evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Danach kühlt man im Eis/Wasserbad und gibt langsam 10 ml THF hinzu. Die Reaktionslösung wird 10 min bei 0°C und 10 min bei RT gerührt, dann wird zum Rückfluß erwärmt. Dabei verfärbt sich die Reaktionslösung dunkelblau. Man mischt 300 mg des Keton (1.97 mmol) mit einem Äquivalent 0.15 ml Isopropanol (1.97 mmol), löst dann in 5 ml THF. Diese Lösung wird langsam zu der rückflussierenden SmI_2 -Lösung getropft.

Nach vollständiger Reaktion wird auf RT gekühlt und die immernoch dunkelblaue Reaktionslösung mit dest. H_2O und 1N HCl versetzt. Nach der Phasentrennung schüttelt man die wäßrige Phase mehrmals mit Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung vom Iod befreit und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et_2O/PE) gereinigt.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **2 eq** durch SmI_2 -Reduktion



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E2** werden 276 mg des Oxabicycloketones **2** (2 mmol) innerhalb von 2h umgesetzt.

Ausbeute: 159 mg (1.13 mmol), 57%, gelbes Öl
 $C_8H_{12}O_2$ [140.1821]

IR ($CHCl_3$): 3600, 2956, 1376

¹H-NMR: (300 MHz)
6.08-6.16 (m, 2H, H-6, H-7), 4.75 (dt, J = 4, 1 Hz, 1H, H-5), 4.52 (dd, J = 5, 2 Hz, 1H, H-1), 3.32 (dt, J = 10, 6 Hz, 1H, H-3), 2.35 (br. s, 1H, OH), 1.87 (dq, J = 13, 1 Hz, 1H, H-2), 1.51-1.7 (m, 2H, H-4), 0.91 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9 (eq))

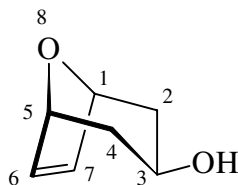
NOE-Messungen: (200 MHz)
eingestrahlt in H-9: + 7% H-3(ax)
eingestrahlt in H-3: + 3% H-9, + 3% H-7, H-6
eingestrahlt in H-7, H-6: + 2% H-3

¹³C-NMR: (50 MHz)
132.23 (-, C-6), 129.18 (-, C-7) 82.17 (-, C-5), 78.57 (-, C-1),
70.56 (-, C-3), 40.77(-, C-2), 34.94 (+, C-4), 13.98 (-, C-9)

MS (RT): 141 ($M^+ + 1$, 2), 140 (M^+ , 11), 107 (10), 96 (14), 83 (16), 82 (100)

HRMS: C₈H₁₂O₂
ber.: 140.0837 gef.: 140.0834

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **1** eq



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E2** werden 300 mg Stammbicycloketon **1** (2.4 mmol) innerhalb von 3h umgesetzt.

Ausbeute: 210 mg (1.66 mmol), 69%, gelbe Kristalle, Smp.: 34°C
 $C_7H_{10}O_2$ [126.1552]

IR (KBr): 3644, 3296, 2940, 1364, 1256, 1052

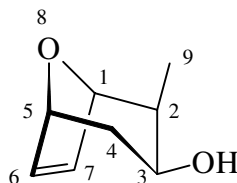
¹H-NMR: (400 MHz)
6.11 (s, 2 H, H-6, H-7), 4.81 (d, J = 3Hz, 2H, H-1, H-5), 3.95-3.8
(m, 1H, H-3), 2.48 (br. s, 1H, OH), 1.96-1.89 (m, 2H, H-2 (eq),
H-4 (eq)), 1.66-1.55 (m, 2H, H-2 (ax), H-4 (ax))

¹³C-NMR: (100 MHz)
130.88 (C-6, C-7), 78.04 (C-5, C-1), 63.95 (C-3), 35.55 (C-2, C-4)

MS (RT): 127 ($M^+ + 1$, 2), 126 (M^+ , 14), 108 (14), 82 (100), 81 (65), 79 (24)

HRMS: $C_7H_{10}O_2$
ber.: 126.0681 gef.: 126.0681

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **40 eq**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E2** werden 134 mg des Oxabicycloketons **40** (0.97 mmol) innerhalb von 3h umgesetzt.

Ausbeute: 94.2 mg (0.67 mmol), 69%, weiße Kristalle, Smp.: 40°C
 $C_8H_{12}O_2$ [140.1821]

IR (KBr): 3416, 3368, 2964, 2944, 1444, 1048

1H -NMR: (400 MHz)
6.18-6.12 (m, 2H, H-7, H-6), 4.77-4.7 (m, 1H, H-5), 4.57 (s, 1H, H-1), 4.0 (q, J = 6 Hz, 1H, H-3), 1.89 (dq, J = 6, 2 Hz, 1H, H-2), 1.77-1.62 (m, 2H, H-4), 1.59 (br. s, 1H, OH), 1.13 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

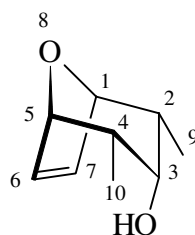
^{13}C -NMR: (100 MHz)
131.16 (C-6), 131.09 (C-7), 83.4 (C-5), 77.93 (C-1), 65.6 (C-3), 34.56 (C-2), 31.86 (C-4), 10.78 (C-9)

MS (RT): 140 (M^+ , 4), 122 (5), 107 (10), 96 (9), 82 (100), 81 (55)

HRMS: $C_8H_{12}O_2$
ber.: 140.0837 gef.: 140.0842

2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **4 eq, 4 ax**

Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E2** werden 300 mg des Oxabicycloketones **4** (1.97 mmol) innerhalb von 2h umgesetzt. Man erhält zwei Produkte, die sich säulenchromatographisch trennen lassen. Erste Fraktion 2,4-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**4ax**), zweite Fraktion 2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**4eq**).

2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol 4 ax

Ausbeute: 80 mg (0.52 mmol), 26%, farbloses Öl
 $C_9H_{14}O_2$ [154.209]

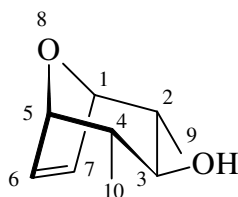
IR ($CHCl_3$): 3606, 3436, 2968, 2932, 1456, 1172, 1096, 1048

1H -NMR: (400 MHz)
 6.52 (s, 2H, H-6, H-7), 4.48 (d, $J = 3$ Hz, 2H, H-1, H-5),
 3.69 (t, $J = 5$ Hz, 1H, H-3), 2.3-2.2 (m, 2H, H-4, H-2),
 0.99 (d, $J = 7$ Hz, 6H, H-9, H-10)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 136.26 (C-6, C-7), 82.18 (C-1, C-5), 72.80 (C-3),
 38.23 (C-2, C-4), 12.93 (C-9, C-10)

MS (RT): 154 (M^+ , 3), 121 (20), 110 (52), 96 (31), 81 (100), 72 (16)

HRMS: $C_9H_{14}O_2$
 ber.: 154.0992 gef.: 154.0994

2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol 4 eq

Ausbeute: 192 mg (1.25 mmol), 63%, weiße Kristalle, Smp.: 54°C
 $C_9H_{14}O_2$ [154.209]

IR (KBr): 3460, 3428, 2904, 1372, 1336, 1036

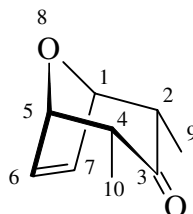
1H -NMR: (400 MHz)
 6.23 (s, 2H, H-6, H-7), 4.56 (d, $J = 4$, 2 Hz, 2H, H-5, H-1),
 2.87 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-3), 1.75-1.60 (m, 3H, H-4, H-2, OH),
 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 6H, H-10, H-9)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 130.84 (C-7, C-6), 82.73 (C-1, C-5), 77.52 (C-3),
 40.38 (C-2, C-4), 14.05 (C-10, C-9)

MS (RT): 155 ($M^+ + 1$, 1), 154 (M^+ , 12), 121 (16), 96 (74), 81 (100), 71 (22)

HRMS: $C_9H_{14}O_2$
ber.: 154.0994 gef.: 154.0994

2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on 4 (Durch PCC-Oxidation)



Die Umsetzung erfolgt analog der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E6**.

Es werden 41 mg **4 ax** (0.26 mmol) mit 400 mg PCC (auf Silicagel; ca. 2 mmol/g) (0.52 mmol) innerhalb von 12 h bei RT umgesetzt.

Ausbeute: 28 mg (0.18 mmol), 71%, hellgelbes Öl
 $C_9H_{12}O_2$ [152.1931]

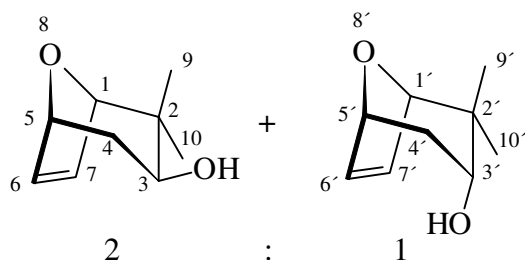
IR (kap. Film): 3392, 3080, 2940, 2924, 1712, 1460, 1376, 1260, 1152, 1052

1H -NMR: (400 MHz)
6.32 (s, 2H, H-7, H-6), 4.85 (d, $J = 4$ Hz, 2H, H-5, H-1), 2.81 (dq, $J = 4, 3$ Hz, 2H, H-4, H-2), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 6H, H-10, H-9)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
209.06 (C-3), 133.53 (C-7, C-6), 82.74 (C-5, C-1), 50.39 (C-4, C-2), 10.12 (C-10, C-9)

MS (RT): 153 ($M^+ + 1$, 3), 152 (M^+ , 27), 137 (12), 96 (53), 95 (38), 81 (100), 71 (4), 67 (21)

2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol 3 eq, 3 ax



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E2** werden 300 mg des Oxabicycloketons **3** (1.97 mmol) innerhalb von 4h umgesetzt. Man erhält die beiden Alkohole **3 eq** und **3 ax** als ein nicht trennbares Produktgemisch.

Ausbeute: 241 mg (1.56 mmol), 79%, farbloses Öl
 $C_9H_{14}O_2$ [154.209]

IR (kap. Film): 3420, 3080, 2952, 1064, 960

¹H-NMR: (200 MHz)
 6.49 (dq, J = 5, 2 Hz, 2H, H-7', H-6'), 6.19 (dq, J = 6, 2 Hz, 2H, H-7, H-6), 4.80-4.67 (m, 1H, H-5), 4.23 (d, J = 2 Hz, 1H, H-1), 4.2 (t, J = 2 Hz, 1H, H-1'), 3.55 (q, J = 6, 4 Hz, 1H, H-3), 1.9 (br. s, 1H, OH), 1.82-1.7 (m, 2H, H-4), 1.17 (s, 3H, H-9'), 1.06 (s, 3H, H-9), 0.94 (s, 3H, H-10'), 0.88 (s, 3H, H-10)

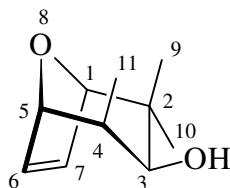
¹³C-NMR: (50 MHz)
 136.09 (-, C-6'), 134.91 (-, C-7'), 131.91 (-, C-6), 130.06 (-, C-7), 86.89 (-, C-5), 85.78 (-, C-5'), 78.27 (-, C-1), 77.74 (-, C-1'), 73.59 (-, C-3'), 71.48 (-, C-3), 38.36 (+, C-4' (diastereomer), 37.21 (+, C-4 (diastereomer), 33.26 (+, C-4'), 32.22 (+, C-4), 26.65 (-, C-9'), 23.15 (-, C-9), 21.97 (-, C-10'), 18.82 (-, C-10)

MS (RT): 154 (M⁺, 1), 136 (3), 121 (8), 110 (13), 95 (22), 82 (100), 71 (54)

2,2,4-Trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **68 eq, 68 ax**

Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E2** werden 250 mg des Oxabicycloketones **68** (1.50 mmol) innerhalb von 2h umgesetzt. Man erhält zwei Produkte, die sich säulenchromatographisch trennen lassen. Erste Fraktion 2,2,4-Trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**68 eq**) und zweite Fraktion 2,2,4-Trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**68 ax**).

2,2,4-Trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **68 eq**



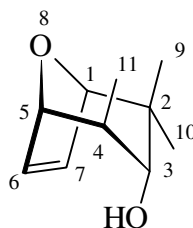
Ausbeute: 166.4 mg (0.99 mmol), 66%, weiße Kristalle, Smp.: 77°C
 C₁₀H₁₆O₂ [168.2358]

IR (kap. Film): 3432, 2936, 1464, 1072, 924

¹H-NMR: (400 MHz)
 6.21 (q, J = 9, 6 Hz, 2H, H-7, H-6) 4.55 (s, 1H, H-5), 4.25 (s, 1H, H-1), 3.65 (t, J = 6 Hz, 1H, H-3), 1.87 (q, J = 7 Hz, 1H, H-4), 1.21 (d, J = 7 Hz, 3H, H-11), 1.12 (s, 3H, H-9), 0.85 (s, 3H, H-10)

^{13}C-NMR:	(100 MHz) 132.01 (C-7), 130.31 (C-6), 86.92 (C-5), 83.78 (C-1), 72.67 (C-3), 38.12 (C-2), 35.09 (C-4), 24.44 (C-9), 21.55 (C-11), 12.95 (C-10)
MS (RT):	168 (M^+ , 2), 135 (18), 97 (30), 96 (100), 95 (59), 83 (28), 81 (68)
HRMS:	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ber.: 168.1150 gef.: 168.1144

2,2,4-Trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **68 ax**



Ausbeute:	27.8 mg (0,17 mmol), 11%, farbloses Öl $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ [168.2358]
IR (kap. Film):	3448, 2952, 2928, 1472, 1380, 1252, 1056
^1H-NMR:	(400 MHz) 6.46 (dd, $J = 6,2$ Hz, 1H, H-7), 6.39 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1H, H-6), 4.52 (s, 1H, H-5), 4.2 (s, 1H, H-1), 3.21 (s, 1H, H-3), 1.87 (s, br., 1H, OH), 1.78 (q, $J = 8$ Hz, 1H, H-4), 1.32 (d, $J = 8$ Hz, 3H, H-11), 1.23 (s, 3H, H-9), 0.92 (s, 3 H, H-10)
^{13}C-NMR:	(100 MHz) 135.43 (C-7), 134.24 (C-6), 85.93 (C-5), 82.44 (C-1), 79.52 (C-3), 38 (C-2), 28.58 (C-4), 22.69 (C-9), 20.08 (C-11), 13.95 (C-10)

MS (RT):	168 (M^+ , 4), 167 (1), 135 (15), 121 (18), 96 (99), 81 (100)
HRMS:	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ber.: 168.1150 gef.: 168.1151

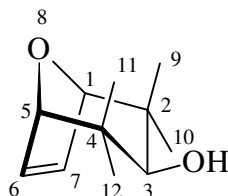
2,2,4,4-Tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **70 eq, 70 ax**

Man suspendiert 18.9 mg LiAlH_4 (0.498 mmol) in 5 ml Ether und tropft bei RT 300 mg Oxabicycloketon **70** (1.66 mmol) gelöst in 10 ml Ether zu. Danach wird die Reaktionslösung 1h rückflussiert. Nach dieser Zeit verdünnt man vorsichtig mit dest. H_2O und versetzt mit 2N HCl bis sich der Aluminiumhydroxydniederschlag auflöst. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert. Man

trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$). Es werden zwei Produkte isoliert:

1. Fraktion: 2,2,4,4-Tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **70 eq**
2. Fraktion: 2,2,4,4-Tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **70 ax**

2,2,4,4-Tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **70 eq**



Ausbeute: 186.1 mg (1.02 mmol), 62%, weiße Kristalle, Smp.: 89°C
 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [182.2627]

IR (KBr): 3440, 2956, 2928, 1476, 1360, 1108, 1052

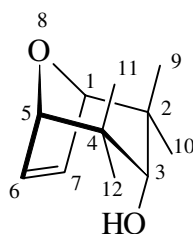
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 6.25 (s, 2H, H-7, H-6), 4.26 (s, 2H, H-5, H-1), 3.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-3), 1.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H, OH), 1.12 (s, 6H, H-12, H-9), 0.86 (s, 6H, H-12, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 131.14 (C-7, C-6), 87.3 (C-5, C-1), 78.96 (C-3), 37.92 (C-4, C-2), 24.88 (C-11, C-9), 20.73 (C-12, C-10)

MS (RT): 182 (M^+ , 2), 167 (2), 149 (9), 110 (75), 99 (100), 91 (7), 81 (20)

HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$
 ber.: 182.1307 gef.: 182.1307

2,2,4,4-Tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **70 ax**



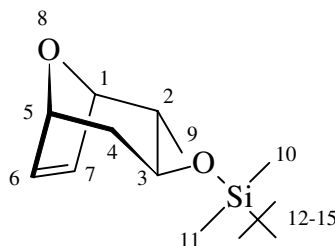
Ausbeute: 37.5 mg (0.21 mmol), 12%, farblose Kristalle, Smp.: 74°C
 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [182.2627]

IR (KBr): 3456, 3372, 2952, 2916, 1320, 1480, 1104, 1056

$^1\text{H-NMR}$:	(400MHz) 6.44 (s, 2H, H-7, H-6), 4.22 (s, 2H, H-5, H-1), 3.08 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-3), 1.58 (d, $J = 10$ Hz, 1H, OH), 1.3 (s, 6H, H-11, H-9), 0.92 (s, 6H, H-12, H-10)
$^{13}\text{C-NMR}$:	(100 MHz) 134.71 (C-7, C-6), 86.13 (C-5, C-1), 81.72 (C-3), 38.14 (C-4, C-2), 29.24 (C-11, C-9), 23.47 (C-12, C-10)
MS (RT):	182 (M^+ , 1), 167 (8), 149 (9), 99 (39), 95 (100), 81 (15)
HRMS:	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ber.: 182.1307 gef.: 182.1301

Versuche zu Kapitel 4.5.

2-Methyl-3 β -tert.-butyldimethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac* **71**



Man wiegt 611.96 mg TBDMSCl (4.06 mmol) und 276.4 mg Imidazol (4.06 mmol) ein stellt eine N_2 -Atmosphäre her und verdünnt mit 1 ml DMF. 283.6 mg des äquatorialen Alkohols *rac* **2 eq** (2.03 mmol) werden in wenig DMF aufgenommen und langsam zu dieser Lösung getropft. Danach erwärmt man auf 100°C und rührt 3h. Nach dieser Zeit wird auf RT abgekühlt, mit H_2O verdünnt und in einen Schütteltrichter überführt. Man sättigt die wäßrige Phase mit MgSO_4 und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal über MgSO_4 getrocknet, dann wird das Lösungsmittel entfernt und Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O/PE}$) gereinigt.

Ausbeute:	407.1 mg (1.6 mmol), 79%, klare Flüssigkeit mit intensiv stechendem Geruch $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ [254.4447]
IR (kap. Film):	2953, 1361, 1253, 1050

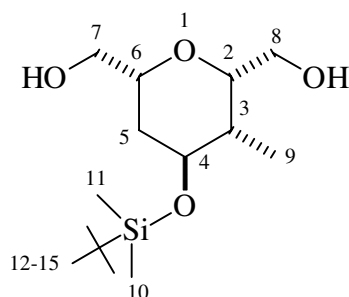
$^1\text{H-NMR}$:	(200 MHz) 6.2-6.08 (m, 2H, H-7, H-6), 4.78-4.7 (m, 1H, H-5), 4.5 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-1), 3.37 (dt, $J = 7, 9$ Hz, 1H, H-3(ax)), 1.84-1.54 (m, 3H, H-4, H-2(ax)), 0.86 (s, br., 12 H, H-15, H-14, H-13, H-9)
-------------------------------------	--

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 132.17 (-, C-6), 129.43 (-, C-7), 82.36 (-, C-5), 78.45 (-, 1), 71.27 (-, C-3), 40.43 (-, C-2), 35.41 (+, C-4), 25.74 (-, C-14, C-13, C-12), 17.89 (+, C-15), 14.46 (-, C-9), -4.08 (-, C-10), -4.74 (-, C-11)

MS (RT): kein M^+ , 239 (2), 198 (13), 197 (74), 115 (33), 75 (100), 73 (26)

Exemplarische Arbeitsvorschrift für die Ozonolyse-Reduktionssequenz **E3**

3-Methyl-4-tert.-butyldimethylsiloxy-2,6-bis(hydroxymethyl)-tetrahydropyran **rac 71**



407 mg des geschützten Bicycloalkohols **rac 71** (1.6 mmol) werden in 5 ml MeOH und 2 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur ozonisiert man bis zur ersten Blaufärbung. Überschussiges Ozon wird mit O_2 ausgeblasen, danach wird auf -15°C erwärmt. Jetzt werden 139 mg NaBH_4 (3.68 mmol) in 5 ml EtOH gelöst zu der Reaktionslösung getropft. Nach der Zugabe wird zunächst langsam auf 0°C und danach auf RT erwärmt, wobei eine schwache Gasentwicklung zu beobachten ist. Man rührt noch 1h bei RT, verdünnt dann mit H_2O . Es wird mit Essigester extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und durch Säulenchromatographie (Essigester/ Et_2O) gereinigt.

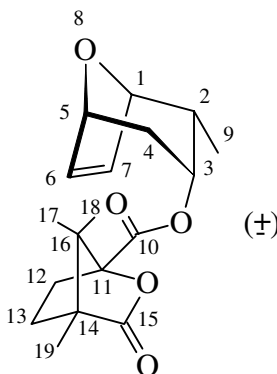
Ausbeute: 102.4 mg (0.35 mmol), 22%, farblose Kristalle, Smp.: 48°C
 $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ [290.4753]

IR (CHCl_3): 3424, 2956, 1360, 1224

^1H -NMR: (200 MHz, ohne TMS)
 4.08 (dt, $J = 2, 9$ Hz, 1 H, H-6), 4.01-3.86 (m, 1H, H-3), 3.81 (q, $J = 3, 8$ Hz, 1H, H-2), 3.71-3.39 (m, 4H, H-8, H-7), 2.75 (s, br., 2H, OH), 1.74-1.47 (m, 1H, H-3), 1.33-1.15 (m, 2H, H-5), 0.89 (s, 9H, H-15, H-14, H-13), 0.84 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H-9), 0.03 (s, 6H, H-11, H-10)

^{13}C -NMR: (50 MHz, ohne TMS)
 75.13 (-, C-6), 73.17 (-, C-2), 70.53 (-, C-4), 66.09 (+, C-7), 64.54 (+, C-8), 37.08 (-, C-3), 30.28 (+, C-5), 25.71 (-, C-14, C-13, C-12), 17.99 (+, C-15), 11.19 (-, C-9), -4.99 (-, C-11, C-10)

MS (RT): kein M^+ , 234 (2), 215 (3), 161 (52), 117 (45), 75 (100), 73 (33)

Versuch zum Kapitel 4.6.1.**2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-camphansäureester 73**

Man legt 431.4 mg des axialen Alkoholes **rac 2 ax** (3.08 mmol) mit einer Spatelspitze 4-DMAP vor und löst in 15 ml Pyridin. Nachdem die Lösung auf 0°C abgekühlt worden ist, wird langsam, portionsweise 1g (-)-(1S)-Camphansäurechlorid (4.62 mmol) zugegeben. Nach der Zugabe kann die Reaktionslösung langsam auf RT und schließlich auf 65°C erwärmt werden. Nach 3h kühlt man auf RT, verdünnt mit Ether und wäscht mit 1N HCl. Die wäßrigen Phasen werden mit Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend mit ges.-NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

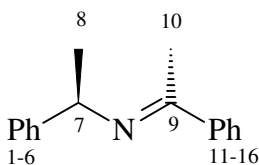
Ausbeute: 710 mg (2.22 mmol), 72%, weiße Kristalle, Smp.: 115°C
C₁₈H₂₄O₅ [320.3856]

IR (KBr): 2980, 1790, 1733, 1310, 1050

¹H-NMR: (400 MHz)
6.35, 6.29, 6.23 (t, J = 5 Hz, dd, J = 1, 6 Hz, dd, J = 1, 6 Hz, 2H, H-7, H-6), 5.34-5.24 (m 1H, H-3), 4.72 (s, 1H, H-5), 4.48 (d, J = 2 Hz, 1H, H-1), 2.48-2.27 (m, 3H, H-4, H-2), 2.05-1.87 (m, 2H, H-12), 1.75-1.58 (m, 2H, H-13), 1.13, 1.07 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9), 0.96, 0.86 (s, s, q, J = 5, 8 Hz, 9H, H-19, H-18, H-17)

¹³C-NMR: (100 MHz)
178.31+178.14 (C-10), 166.97+166.9 (C-15), 134.9+134.71 (C-6), 132.44+132.42 (C-7), 91.22+91.18 (C-11), 81.54+81.52 (C-5), 77.06+77.03 (C-1), 71.49+71.28 (C-3), 54.88+54.83 (C-14), 54.03+53.92 (C-16), 36.45+36.42 (C-2), 32.64+62.63 (C-12), 30.7+30.6 (C-13), 28.99+28.9 (C-4), 17.02+16.96 (C-9), 16.85+16.83 (C-19), 12.68+12.62 (C-18), 9.7+9.69 (C-17)

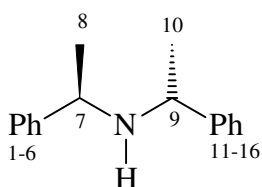
MS (70°C): 322 (2), 321 (M⁺+1, 5), 320 (M⁺, 26), 122 (100), 83 (53), 68 (54)

Versuche zum Kapitel 4.6.2.*(+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin**Stufe I: (R)-1-Phenylethylacetophenonimin*

Man wiegt 100 mg p-Toluolsulfonsäure in eine Apparatur mit Dean-Stark-Wasserabscheider ein. Danach werden nacheinander 175 ml trockenes Benzol, 26.6 ml (*R*)-1-Phenylethylamin (206.3 mmol) und 26.52 ml Acetophenon (227 mmol) in den Reaktionskolben gegeben. Man rückflusiert über das Wochenende wobei sich 3.3 ml H₂O abscheiden. Die Reaktionslösung wird danach mit verd. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. geschüttelt. Die wäßrigen Phasen extrahiert man mit Ether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, wobei mit N₂ belüftet wird. Das hellgelbe Rohprodukt destilliert man anschließend im Ölpumpenvakuum (ca. 0.05 mmHg).

Ausbeute: 24.982 g (111.9 mmol), 54% hellgelbes Öl
C₁₆H₁₇N [223.3177]

GC: t_R = 9.43

*(+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin**Stufe II: (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin*

0.5 g Palladiumkatalysator (10% Pd auf Aktivkohle) werden vorgelegt und in 100 ml THF suspendiert. Danach gibt man 20.49g (*R*)-1-Phenylethylacetophenonimin (91.8 mmol) zu und hydriert unter Normaldruck über Nacht. Der Katalysator wird durch Absaugen durch eine dünne Kieselgelschicht abgetrennt, ehe man das Lösungsmittel entfernt. Die anschließende Destillation im Kugelrohr (ca. 0.05 mmHg) liefert 16.68 g einer farblosen Flüssigkeit. Sie besteht laut GC-Analyse aus dem optisch aktiven (+)-*R*-Amin (87%) und dem isomeren *meso*-Amin (13%). Die Isolierung des (+)-Bis[(*R*)-1-phenylethyl]amins erfolgt durch fraktionierte Kristallisation. Man gibt die isomeren Amine innerhalb von 20 min zu einer auf 80°C erwärmten Lösung von 10 ml konz. HCl in 300 ml dest. H₂O. Während des langsamen Abkühlens (2 h) fällt das Hydrochlorid des (+)-Bis[(*R*)-1-phenylethyl]amins in Form langer, weißer Nadeln aus (9.64 g). Eine zweite Fraktion erhält man durch Einengen der salzsauren Lösung auf 150 ml und erneutes langsames Abkühlen (2.14 g). Zur Freisetzung des Amins trägt man die

Hydrochlorid-Fractionen jeweils in eiskalte Lösungen von 100 ml 2N Natronlauge in 800 ml dest. H₂O ein und extrahiert das Amin aus der alkalischen Lösung mit Ether. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Abschließend können die beiden Fraktionen falls erforderlich durch eine Kugelrohrdestillation (0.05 mmHg) gereinigt werden.

Ausbeute: 9.24 g (41 mmol), 45% farblose Flüssigkeit
C₁₆H₁₉N [225.3336]

IR (kap. Film): 3030, 2960, 2950, 1600, 1490, 1450, 1370, 1210, 1128, 1030

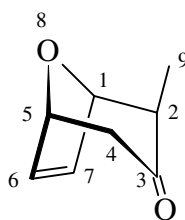
¹H-NMR: (200 MHz)
7.4-7.13 (m, 10H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12, H-6, H-5, H-4, H-3, H-2), 3.49 (q, J = 7 Hz, 2H, H-9, H-7), 1.57 (s, br, 1H, NH), 1.26 (d, J = 7 Hz, H-10, H-8)

¹³C-NMR: (50 MHz)
145.75 (+, C-11, C-1), 128.35 (-, C-16, C-12, C-6, C-2), 126.73 (-, C-14, C-4), 126.6 (-, C-15, C-13, C-5, C-3), 55.01 (-, C-9, C-7), 24.96 (-, C-10, C-8)

MS (RT): 225 (M⁺, 1), 210 (44), 106 (70), 105 (100), 104 (11), 91 (5), 79 (17), 77 (22), 69 (3)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +156.6^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

(-)-(2R)-2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (ax) (-)-**40**



Es werden 412 mg wasserfreies LiCl (9.72 mmol) vorgelegt. Danach suspendiert man in 45 ml THF und gibt 4.43 ml (+)-Bis[(R)-1-Phenylethyl]amin (19.4 mmol) hinzu. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit 12.13 ml n-Butyllithium in Hexan (19.4 mmol) versetzt. Man rührt 10 min bei -78°C ehe man auf RT erwärmt und für weitere 15 min rührt. Danach wird auf -94°C abgekühlt (PE/Flüssigstickstoffkühlbad), wobei die Reaktionslösung eine rosa Farbe annimmt. Der Stammbicyclus **1** (2.01 g, 16.2 mmol) wird, in 9 ml THF gelöst, zu der Amidlösung getropft. Zur Deprotonierung hält man die Reaktionslösung 1h bei -94°C. Nach dieser Zeit werden 7.08 ml Methyljodid (113 mmol) zugegeben. Jetzt kann die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt werden. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit dest. H₂O und wäscht die org. Phase mehrmals mit ges. NaHCO₃-Lösung. Die wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ reextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und

eingengt. Man reinigt das licht- und sauerstoffempfindliche Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

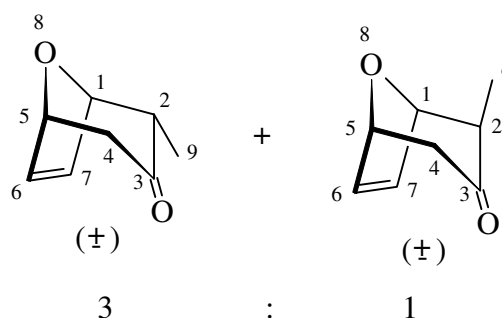
Ausbeute: 1.534 g (11.1 mmol), 69%, gelbes Öl
C₈H₁₀O₂ [138.0681]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -96.6^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

Enantiomerenreinheit: 71% ee (¹H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

Die spektroskopischen Daten der enantiomerenreinen Verbindung (-)-**40** stimmen mit den Daten der racemischen Verbindung **rac 40** überein.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 2** / **rac 40**



Man wiegt 120 mg Bicycloketon **rac 40** mit axialer Methylgruppe (0.87 mmol) ein, stellt eine stationäre N₂-Atmosphäre her und löst in 5 ml THF. Danach werden unter Rühren im N₂-Gegenstrom 46,1 mg NaH (0.96 mmol) zugegeben. Man rührt zunächst bei RT und erwärmt dann zum Rückfluß. Es wird eine Stunde rückfflussiert. Jetzt verdünnt man mit H₂O und gibt dann 0.05 ml Essigsäure (0,96 mmol) hinzu. Die Reaktionslösung wird mit Et₂O extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.51 mmol), 58%, gelbes Öl
C₈H₁₀O₂ [138.1662]

Spektroskopische Daten: Entsprechen dem jeweiligen Einzelspektrum von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 2** und 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 40**. Das Verhältnis von äquatorialer zu axialer Methylgruppe läßt sich leicht am ¹H-NMR Signal dieser Methylprotonen bestimmen. Äquatoriale Methylgruppe bei 0.98 ppm und axiale Methylgruppe bei 1.34 ppm. Hier ist das Verhältnis der Integrale 3 : 1.

*2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac 2 / rac 40***Equilibrierung in DBU bei RT**

Man wiegt 150 mg Bicycloketon *rac 40* mit axialer Methylgruppe (1.09 mmol) ein und stellt eine stationäre N₂-Atmosphäre her. Danach werden 0.5 ml DBU (3.3 mmol) zugegeben und man rührt 4 d bei RT. Danach wird die Reaktionslösung mit Ether verdünnt und auf Kieselgel gezogen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 68.6 mg (0.5 mmol), 46%, gelbes Öl.
C₈H₁₀O₂ [138.1662]

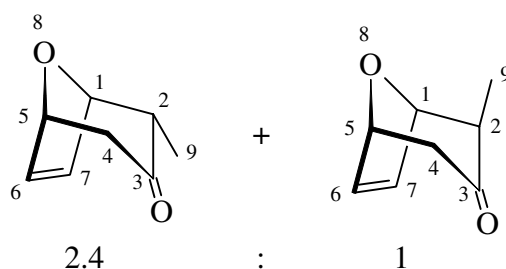
Spektroskopische Daten: Entsprechen dem jeweiligen Einzelspektrum von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac 2* und 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac 40*. Das Verhältnis von äquatorialer zu axialer Methylgruppe läßt sich leicht am ¹H-NMR Signal dieser Methylprotonen bestimmen. Äquatoriale Methylgruppe bei 0.98 ppm und axiale Methylgruppe bei 1.34 ppm. Hier ist das Verhältnis der Integrale 3 : 1.

*2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac 2 / rac 40***Equilibrierung mit DBU in rückflussierendem CH₂Cl₂**

Man wiegt 150 mg Bicycloketon *rac 40* mit axialer Methylgruppe (1.09 mmol) ein und stellt eine stationäre N₂-Atmosphäre her. Danach werden 2 ml CH₂Cl₂ und 0,5 ml DBU (3.3 mmol) zugegeben. Man erwärmt zum Rückfluß und rührt über Nacht bei dieser Temperatur. Am nächsten Tag wird die Reaktionslösung mit Ether verdünnt und auf Kieselgel gezogen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 43.9 mg (0.32 mmol), 29%, gelbes Öl
C₈H₁₀O₂ [138.1662]

Spektroskopische Daten: Entsprechen dem jeweiligen Einzelspektrum von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac 2* und 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac 40*. Das Verhältnis von äquatorialer zu axialer Methylgruppe läßt sich leicht am ¹H-NMR Signal dieser Methylprotonen bestimmen. Äquatoriale Methylgruppe bei 0.98 ppm und axiale Methylgruppe bei 1.34 ppm. Hier ist das Verhältnis der Integrale 3 : 1.

(2S)/(2R)-2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 2** / **rac 40**

Die Versuchsdurchführung entspricht der der Equilibrierung mit NaH in THF.

Diesmal wird Dioxan als Lösungsmittel verwendet.

Ansatzgröße: 835 mg Bicyclcloketon **rac 40** mit axialer Methylgruppe (6.05 mmol).

Man löst in 15 ml Dioxan und rückflusiert für 3 h.

Ausbeute: 473 mg (3.42 mmol), 57%, hellbraune Flüssigkeit
 $C_8H_{10}O_2$ [138.1662]

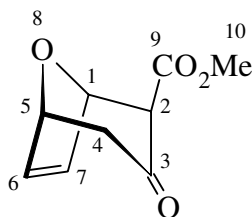
Spektroskopische Daten: Entsprechen dem jeweiligen Einzelspektrum von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 2** und 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac 40**. Das Verhältnis von äquatorialer zu axialer Methylgruppe läßt sich leicht am 1H -NMR Signal dieser Methylprotonen bestimmen. Äquatoriale Methylgruppe bei 0.98 ppm und axiale Methylgruppe bei 1.34 ppm. Hier ist das Verhältnis der Integrale 2.4 : 1.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol **74**

Zur Reduktion mit L-Selctride[®] siehe Darstellung von **rac 2** ax Kapitel 6.4.5..

2-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **75** / **76**

Zur Darstellung des Benzylethers siehe Kapitel 6.4.5. Benzylether **rac 87**.

2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac* 55

6.17 g des Stammbicycloketons **1** (49.76 mmol) werden in 30 ml THF gelöst und bei -60°C zu einer Lösung von 6.97 ml LDA (49.76 mmol), 9.02 ml TMEDA (59.71 mmol) und 30 ml THF getropft. Man rührt die Reaktionslösung 30 min bei -60°C und gibt dann zügig 7.89 ml Methylcyanoformiat (99.52 mmol) hinzu. Jetzt kann die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt werden. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit dest. H_2O und reextrahiert die wäßrige Phase mit Et_2O (Vorsicht: HCN-Entwicklung !). Nachdem über MgSO_4 getrocknet worden ist, wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt (licht- und sauerstoffempfindlich) durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 5.1824 g (28.4 mmol), 57%, gelbes Öl
 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ [182.176]

IR (kap. Film): 1741, 1718, 1438

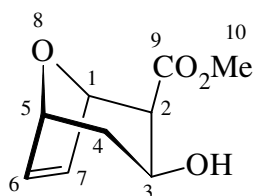
^1H -NMR: (200 MHz)
 6.41-6.23 (m, 2H, H-7, H-6), 5.34 (t, $J = 2$ Hz, 1H, H-1),
 5.11-5.03 (m, 1H, H-5), 3.78 (s, 3H, H-10), 3.26 (s, 1H, H-2),
 3 (dd, $J = 5, 18$ Hz, 1H, H-4(ax)), 2.36 (q, $J = 16$ Hz, 1H, H-4(eq))

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 200.47 (+, C-3), 167.89 (+, C-9), 135.48 (-, C-7), 131.38 (-, C-6),
 80.11 (-, C-5), 78.15 (-, C-1), 60.96 (-, C-2), 52.76 (-, C-10),
 45.65 (+, C-4)

MS (RT): 183 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 182 (M^+ , 9), 140 (28), 101 (44), 81 (100), 69 (60)

Exemplarische Versuchsvorschrift für die Reduktion mit NaBH₄/CeCl₃ E4

In einen 250 ml Zweihalskolben werden 5.69 g CeCl₃·7 H₂O (15.32 mmol) und 2.788 g des 2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons **rac 55** (15.32 mmol) eingewogen. Danach spritzt man 139 ml MeOH ein und kühlt auf -78°C ab. 754 mg NaBH₄ (19.92 mmol) werden in 38 ml EtOH gelöst und innerhalb einer Stunde zu der Reaktionslösung getropft. Man rührt für weitere 2h bei -78°C und erwärmt dann auf 0°C. Bei dieser Temperatur wird mit Essigester verdünnt, in einen Schütteltrichter überführt und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nachdem noch einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen worden ist, werden die vereinigten wäßrigen Phasen mit Essigester reextrahiert. Zum Abschluß wird über MgSO₄ getrocknet, eingengt und das Rohprodukt (1.9 g) durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt. Die beiden epimeren Alkohole (eq. und ax.) lassen sich auf diese Weise trennen.

2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 β -ol rac 78

Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E4** werden 2.788 g des 2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons **rac 55** (15.32 mmol) umgesetzt.

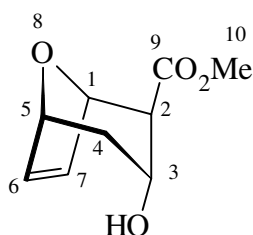
Ausbeute: 875 mg (4.75 mmol), 31%, weiße Kristalle, Smp.: 59°C
C₉H₁₂O₄ [184.1919]

IR (KBr): 3539, 2913, 1723, 1438

¹H-NMR: (200 MHz)
6.2 (dq, J = 2, 6, 16 Hz, 2H, H-7, H-6), 5.13 (t, J = 2 Hz, 1H, H-1), 4.87-4.8 (m, 1H, H-5), 4.04-3.85 (m, 1H, H-3(ax)), 3.79 (s, 3H, H-10), 2.84 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H, H-2(eq)), 2.07-1.79 (m, 2H, H-4(eq u. ax))

¹³C-NMR: (50 MHz)
173.27 (+, C-9), 133.38 (-, C-6), 129.14 (-, C-7), 80.31 (-, C-5), 78.74 (-, C-1), 64.14 (-, C-3), 52 (-, C-10), 33.19 (+, C-4)

MS (RT): 184 (M⁺, 1), 117 (29), 103 (100), 81 (64), 71 (42)

2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol rac 77

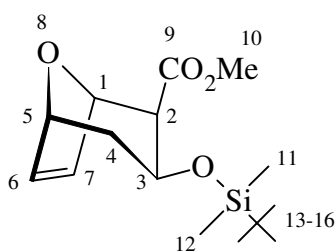
Ausbeute: 564.4 mg (3.06 mmol), 20%, gelbes Öl
 $C_9H_{12}O_4$ [184.1919]

IR ($CHCl_3$): 3596, 3000, 1732, 1228

1H -NMR: (200 MHz)
 6.55 (dq, $J = 2, 17$ Hz, 2H, H-7, H-6), 5.8 (dt, $J = 1, 3$ Hz, 1H, H-5), 5.17 (t, $J = 2$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (m, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, H-10), 2.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-2(eq)), 2.42 (dq, $J = 2, 5$ Hz, 1H, H-4(ax)), 2.27 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-4(eq))

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 172.76 (C-9), 134.97 (C-6), 129.24 (C-7), 78.58 (C-5),
 78.28 (C-1), 65.37 (C-3), 52.1 (C-10), 50.53 (C-2), 32.17 (C-4)

MS (RT): 185 ($M^+ + 1$, 0.4), 184 (M^+ , 1), 107 (22), 103 (100), 81 (68)

2-Methoxycarbonyl-3 β -tert.-butyldimethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en rac 79

Man legt 149 mg des β -Hydroxyesters **rac 78** (0.81 mmol) vor und löst in 3 ml CH_2Cl_2 . Jetzt werden 2.03 ml 2,6-Lutidine (2.03 mmol) zugetropft. Man kühlt auf 0°C ab und tropft langsam 0.24 ml TBDMS-triflat (1.05 mmol) zu. Danach wird auf RT erwärmt und 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Ether und H_2O verdünnt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 5%-iger $NaHSO_4$ -Lösung gewaschen. Man reextrahiert mit Ether, trocknet über Na_2SO_4 und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et_2O/PE).

Ausbeute: 164.3 mg (0.55 mmol), 68%, weiße Kristalle, Smp.: 51°C
 $C_{15}H_{26}O_4Si$ [298.4545]

IR (kap. Film): 2954, 1737, 1,255, 1113

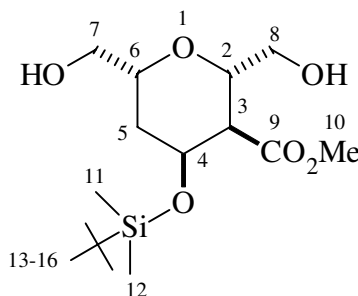
¹H-NMR: (200 MHz, ohne TMS)
 6.21-6.1 (m, 2H, H-7, H-6), 4.87-4.74 (m, 2H, H-5, H-1), 4.09 (q, J = 6, 9 Hz, 1H, H-3(ax)), 3.67 (s, 3H, H-10), 2.70 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, H-2(eq)), 1.79 (q, J = 2, 7 Hz, 1H, H-4(eq)), 1.67 (dd, 4, 5 Hz, 1H, H-4(ax)), 0.84 (s, 9H, H-15, H-14, H-13), -0.03 (d, J = 9 Hz, 6H, H-12, H-11)

NOE-Messungen: (200 MHz)
 eingestrahlt in H-3: + 9% H-7, H-6, + 14% H-2
 eingestrahlt in H-2: + 5% H-7, H-6, + 13% H-5, H-1, + 13% H-3

¹³C-NMR: (50 MHz, ohne TMS)
 171.45 (+, C-9), 133.3 (-, C-6), 129.97 (-, C-7), 78.97 (-, C-5), 78.26 (-, C-1), 64.37 (-, C-3), 51.34 (-, C-10), 47.63 (-, C-2), 32.16 (+, C-4), 25.55 (-, C-15, C-14, C-13), 17.8 (+, C-16), -4.7 (-, C-12), -5.02 (-, C-11)

MS (RT): 316 (1), 289 (M⁺, 1), 285 (1), 241 (100), 135 (91), 73 (57)

3-Methoxycarbonyl-4-tert.-butyldimethylsiloxy-2,6-bis(hydroxymethyl)-tetrahydropyran **rac 80**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E3** werden 409.2 mg des geschützten Ester **rac 79** (1.37 mmol) ozonolysiert. Anschließend reduziert man mit 109 mg NaBH₄ (2.88 mmol) und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Essigester/Et₂O).

Ausbeute: 444.8 mg (1.33 mmol), 97% weiße Kristalle, Smp.: 79°C
 C₁₅H₃₀O₆Si [334.4851]

IR (KBr): 3334, 2885, 2858, 1742, 1435

¹H-NMR: (200 MHz, ohne TMS)
 4.51 (d, J = 3 Hz, 1H, H-2), 4.13 (dq, J = 2, 10 Hz, 1H, H-4), 3.99-3.76 (m, 4H, H-8, H-7), 3.63 (s, 3H, H-10), 3.53-3.39 (m, 1H, H-6), 2.71 (s, br., 2H, OH), 2.51 (dd, J = 2, 11 Hz, 1H, H-3), 1.62-1.45 (m, 2H, H-5), 0.83 (s, 9H, H-15, H-14, H-13), 0.01 (s, 3H, H-12), -0.05 (s, 3H, H-11)

¹³C-NMR: (50 MHz, ohne TMS)
 171.48 (+, C-9), 72.62 (-, C-5), 71.51 (-, C-1), 67.03 (-, C-3),
 65.6 (+, C-6), 64.21 (+, C-7), 51.42 (-, C-10), 47.36 (-, C-2),
 34.54 (+, C-4), 25.56 (-, C-15, C-14, C-13), 17.81 (+, C-16), -
 4.47 (-, C-12), -5.52 (-, C-11)

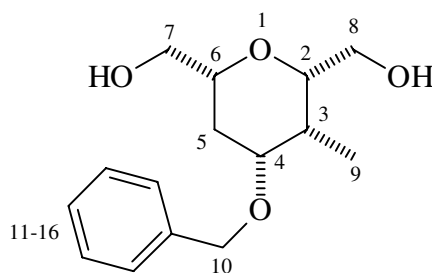
MS (130°C): 335 (M⁺, 1), 351 (1), 245 (33), 90 (32), 75 (100), 73 (32)

EA: ber.: C: 53.86 H: 9.04 gef.: C: 53.66 H: 8.96

Versuche zu Kapitel 4.6.3.

Zur Darstellung von 2-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **rac 87** siehe Kapitel 6.4.5..

4 α -Benzyloxy-3-methyl-2,6-bis(hydroxymethyl)-tetrahydropyran **rac 88**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E3** werden 1g des Benzylethers **rac 87** (4.34 mmol) ozonolysiert. Anschließend reduziert man mit 344.7 mg NaBH₄ (9.11 mmol) und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Essigester/PE).

Ausbeute: 1.145 g (4.3 mmol), 99% weiße Kristalle Smp.: 61°C
 C₁₅H₂₂O₄ [266.3373]

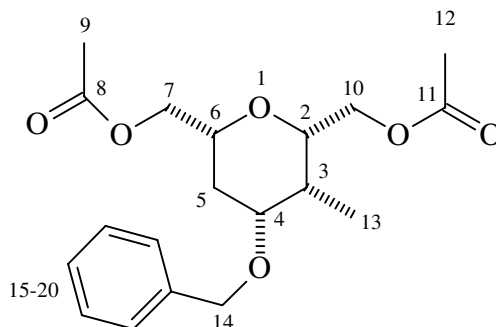
IR (KBr): 3040, 2944, 2860, 1452, 1364, 1160, 1120, 1048

¹H-NMR: (400 MHz)
 7.5-7.2 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.45 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.91 (s, br, 2H, OH), 3.75 (t, J = 10 Hz, 1H, H-4), 3.69-3.4 (m, 6H, H-8, H-7, H-6, H-2), 2.1 (t, J = 7 Hz, 1H, H-5(ax)), 1.65-1.62 (m, 1H, H-5(eq)), 1.53-1.42 (q, J = 12 Hz, 1H, H-3), 0.87 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (100 MHz)
 138.37 (C-11), 128.43 (C-16, C-12), 127.61 (C-14), 127.49 (C-5, C-13), 79.86 (C-4), 77.05 (C-6), 76.99 (C-2), 69.31 (C-10), 65.89 (C-7), 64.39 (C-8), 33.18 (C-3), 28.59 (C-5), 5.68 (C-9)

MS (130°C): 279 (1), 250 ($M^+ - 16$, 2), 236 (27), 205 (25), 195 (12), 179 (17), 174 ($M^+ - CH_2 - C_6H_5$, 34), 129 (66), 91 (100), 65 (57)

4 α -Benzyloxy-3-methyl-2,6-bis(acetoxymethyl)-tetrahydropyran **rac 89**



950 mg Diol **rac 88** (3.57 mmol) werden in 11.9 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.15 ml Pyridin (14.28 mmol) versetzt. Man kühlt die Reaktionslösung auf 0°C ab und tropft langsam 0.76 ml Acetylchlorid (10.71 mmol) zu. Danach wird langsam auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit ges. NH_4Cl -Lsg. geschüttelt. Die wäßrige Phase reextrahiert man mit CH_2Cl_2 , danach werden die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Et_2O/PE).

Ausbeute: 1.029g (2.94 mmol), 82% weiße Kristalle, Smp.: 52°C
 $C_{19}H_{26}O_6$ [350.4118]

IR ($CHCl_3$): 2976, 1736, 1452, 1368, 1240, 1120, 1044

1H -NMR: (400 MHz)
 7.45-7.3 (m, 5H, H-20, H-19, H-18, H-17, H-16), 4.6 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-14), 4.47 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-14), 4.2-4.09 (m, 4H, H-10, H-7), 3.7-3.57 (m, 3H, H-6, H-4, H-2), 2.22-2.12 (m, 1H, H-3), 2.09 (s, 6H, H-12, H-9), 1.77-1.7 (m, 1H, H-5), 1.55 (q, $J = 12$ Hz, 1H, H-5), 0.94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-13)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 170.94 (C-11, C-8), 138.29 (C-15), 128.46 (C-20, C-16), 127.67 (C-18), 127.5 (C-19, C-17), 76.69 (C-6), 76.38 (C-2), 74.07 (C-4), 69.44 (C-14), 66.56 (C-7), 65.24 (C-10), 33.06 (C-3), 28.85 (C-5), 20.95 (C-12), 20.88 (C-9), 5.24 (C-13)

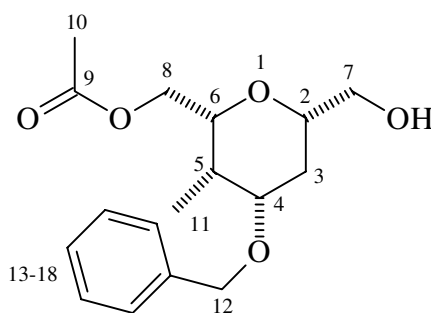
MS (120°C): 307 ($M^+ - C_2H_3O$, 1), 277 (26), 259 ($M^+ - CH_2 - C_6H_5$, 9), 244 (26), 184 (28), 143 (32), 124 (41), 91 (100), 69 (92)

(2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-2-Acetoxymethyl-3-methyl-4 α -benzyloxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran (-)-**90**

(2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-2-Acetoxymethyl-3-methyl-4 α -benzyloxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran (+)-**91**

450 mg Diacetat *rac* **89** (1.29 mmol) werden in 4.3 ml Toluol gelöst und mit 8.6 ml 1 m Phosphatpufferlösung (pH = 7) versetzt. Man inkubiert die Emulsion mit 108 mg \cong 2160 Units Lipase PS (Amano). Die Reaktionslösung wird 3 d bei RT kräftig gerührt. Danach beendet man die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Ethanol/Aceton (1 : 1). Die gesamte Reaktionslösung wird mit Essigester in einen Schütteltrichter überführt und die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt. Nach der Phasentrennung extrahiert man die wäßrige Phase noch einige Male mit Essigester, bevor man die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ trocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (E/PE) gereinigt. Man isoliert zwei Verbindungen.

(2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-2-Acetoxymethyl-3-methyl-4 α -benzyloxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran (-)-**90**



Ausbeute: 165.2 mg (0.54 mmol), 42% farbloses Öl
C₁₇H₂₄O₅ [308.3746]

IR (CHCl₃): 3000, 2952, 2932, 1736, 1452, 1368, 1240, 1108, 1072, 1044

¹H-NMR: (400 MHz, C₆D₆)
4.27 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.23-4.12 (m, 2H, H-12, H-8),
4.07- 3.95 (m, 1H, H-8), 3.46-3.28 (m, 3H, H-7, H-6), 3.25-3.15
(m, 1H, H-4), 3.13-3.05 (m, 1H, H-2), 1.88-1.74 (m, 1H, H-5),
1.69 (s, 3H, H-10), 1.42 (q, J = 13 Hz, 1H, H-3), 1.35-1.26 (m,
1H, H-3), 0.85 (d, J = 7 Hz, 3H, H-11), 0.57 (s, br. 1H, OH)

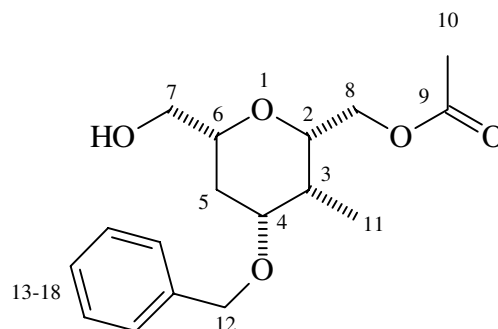
¹³C-NMR: (100 MHz, C₆D₆)
170.35 (C-9), 139.36 (C-13), 77.18 (C-2), 76.67 (C-6), 74.23 C-
4), 69.28 (C-12), 65.73 (C-7), 65.6 (C-8), 33.72 (C-5), 28.59 (C-
3), 20.5 (C-10), 5.43 (C-11)

MS-FAB: 309 (M⁺+1, 88), 201 (33), 176 (21), 120 (14)

Drehwert: [α]_D²⁰ = -39.4° (c = 1, CHCl₃)

Auf die Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde verzichtet, da die absolute Konfiguration nicht aufgeklärt werden konnte

(2S,3R,4R,6R)-2-Acetoxymethyl-3-methyl-4 α -benzyloxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran **(+)-91**



Ausbeute: 143.3 mg (0.46 mmol), 36% farblores Öl
C₁₇H₂₄O₅ [308.3746]

IR (CHCl₃): 3008, 1736, 1496, 1452, 1364, 1236, 1116, 1072, 1044, 1024

¹H-NMR: (400 MHz, C₆D₆)
4.29 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.16 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12),
4.05-3.97 (m, 2H, H-8), 3.61 (q, J = 3, 9 Hz, 1H, H-7), 3.35-3.28
(m, 1H, H-7), 3.27-3.13 (m, 3H, H-6, H-4, H-2), 1.87-1.73 (m,
1H, H-3), 1.66 (s, 3H, H-10), 1.48-1.37 (m, 2H, H-5), 0.85 (d, J =
7 Hz, 3H, H-11), 0.61 (s, br., 1H, OH)

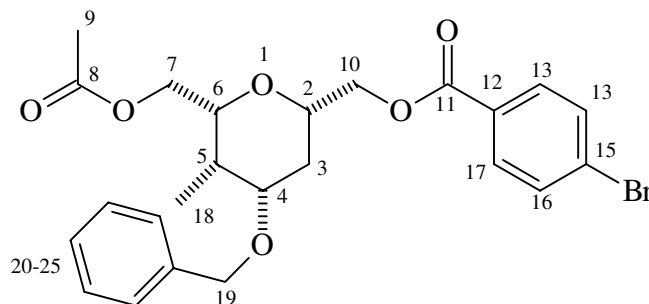
¹³C-NMR: (100 MHz, C₆D₆)
170.31 (C-9), 139.36 (C-13), 79.92 (C-2), 77.2 (C-6), 74.36
(C-4), 69.26 (C-12), 66.8 (C-7), 63.83 (C-8), 33.11 (C-5), 29.23
(C-3), 20.4 (C-10), 5.61 (C-11)

MS-FAB: 309 (M⁺+1, 62), 201 (7), 155 (29), 137 (137), 120 (13)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.1^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

Auf die Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde verzichtet, da die absolute Konfiguration nicht aufgeklärt werden konnte.

(2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-2-*p*-Brombenzoyloxymethyl-4 α -benzyloxy-5-methyl-6-acetoxymethyl-tetrahydropyran **92**



100 mg Alkohol (-)-**90** (0.32 mmol) werden mit einer Spatelspitze 4-DMAP versetzt und in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst. Man kühlt die Reaktionslösung auf 0°C ab und tropft langsam zuerst 0.05 ml Pyridin (0.65 mmol) hinzu. Dann gibt man portionsweise 142.3 mg *p*-Brombenzoylchlorid (0.65 mmol) zu. Die Reaktionslösung wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Man verdünnt mit CH₂Cl₂ und schüttelt mit verd. HCl. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ reextrahiert, danach werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 136.5 mg (0.28 mmol), 88%, weißer Kristallbrei
C₂₄H₂₇O₆Br [491.3788]

IR (CHCl₃): 2976, 2952, 1720, 1592, 1368, 1272, 1236, 1100, 1068, 1012

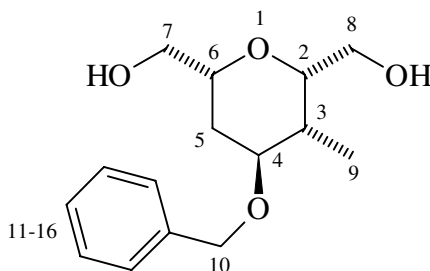
¹H-NMR: (400 MHz)
7.91 (d, J = 8 Hz, 2H, H-16, H-14), 7.58 (d, J = 8 Hz, 2H, H-17, H-13), 7.41-7.23 (m, 5H, H-25, H-24, H-23, H-22, H-21), 4.61 (d, J = 12 Hz, 1H, H-19), 4.48 (d, J = 12 Hz, 1H, H-19), 4.42-4.3 (m, 2H, H-6, H-2), 4.2-4.04 (m, 2H, H-10), 3.79-3.58 (m, 3H, H-7, H-4), 2.19 (q, J = 7 Hz, 1H, H-5), 2.05 (s, 3H, H-9), 1.84-1.75 (m, 1H, H-3), 1.65 (q, J = 12 Hz, 1H, H-3), 0.97 (d, J = 7 Hz, 3H, H-18)

¹³C-NMR: (100 MHz)
170.91 (C-8), 165.66 (C-11), 138.23 (C-20), 131.93 (C-12), 131.73 (C-17, C-13), 131.21 (C-16, C-14), 128.47 (C-25, C-21), 128.35 (C-15), 127.7 (C-23), 127.53 (C-24, C-22), 76.72 (C-6), 76.46 (C-2), 74.06 (C-4), 69.51 (C-19), 67.07 (C-10), 65.25 (C-7), 33.04 (C-5), 28.91 (C-3), 20.9 (C-9), 5.29 (C-18)

MS (190°C): 492 (M⁺+1, 1), 490 (0.5), 386 (11), 384 (12), 283 (10), 185 (95), 183 (100), 157 (20), 155 (21), 105 (25)

Zur Darstellung von 2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **rac 82** siehe Kapitel 6.5.1..

4 β -Benzyloxy-3-methyl-2,6-bis(hydroxymethyl)-tetrahydropyran **rac 83**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E3** werden 2g des Benzylethers **rac 82** (8.7 mmol) ozonolysiert. Anschließend reduziert man mit 691 mg NaBH₄ (18.3 mmol) und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Essigester/Et₂O).

Ausbeute: 2.29 g (8.6 mmol), 99% gelbes Öl
C₁₅H₂₂O₄ [266.3373]

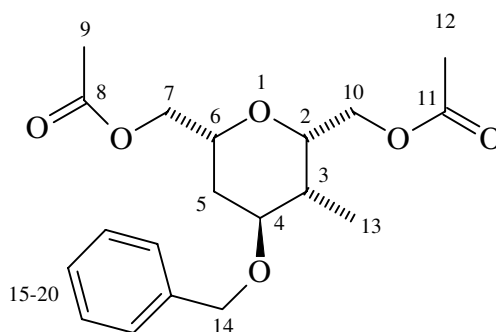
IR (kap. Film): 3376, 2920, 2876, 1452, 1352, 1248, 1092, 1068, 1044

¹H-NMR: (400 MHz)
7.42-7.22 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.56 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.51 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.16 (dt, J = 3, 7 Hz, 1H, H-2), 4-3.9 (m, 1H, H-4), 3.69 (q, J = 2, 9 Hz, 1H, H-6), 3.63-3.42 (m, 4H, H-8, H-7), 1.93-1.82 (m, 1H, H-5), 1.6-1.52 (dd, J = 4, 6 Hz, 1H, H-5), 1.24 (dt, J = 6 Hz, 1H, H-3), 0.87 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (100 MHz)
138.67 (C-11), 127.52 (C16, C-12), 127.42 (C-14), 127.32 (C-15, C-13), 77.19 (C-6), 75.66 (C-2), 73.58 (C-4), 70.23 (C-10), 65.86 (C-7), 64.49 (C-8), 33.3 (C-3), 26.99 (C-5), 11.23 (C-9)

MS (150°C): 312 (1), 311 (3), 310 (16), 295 (3), 173 (M⁺ - CH₂-C₆H₅, 2), 148 (8), 124 (5), 111 (4), 91 (100), 68 (9)

HRMS: C₁₅H₂₂O₄
ber.: 266.1518 gef.: 266.1507

4β-Benzoyloxy-3-methyl-2,6-bis(acetoxymethyl)-tetrahydropyran rac 84

2 g Diol **rac 83** (7.51 mmol) werden in 23 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 1.52 ml Pyridin (18.8 mmol) versetzt. Man kühlt die Reaktionslösung auf 0°C ab und tropft langsam 1.61 ml Acetylchlorid (22.53 mmol) zu. Danach wird 2 h bei 0°C gerührt. Nach dieser Zeit erwärmt man auf RT und rührt über Nacht. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ verdünnt und mit verd. HCl geschüttelt. Die wäßrige Phase reextrahiert man mit CH₂Cl₂, danach werden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 2.21g (6.31 mmol), 84% farbloses Öl
C₁₉H₂₆O₆ [350.4118]

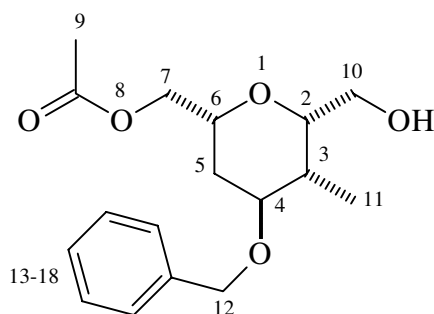
IR (kap. Film): 3444, 3364, 2964, 1740, 1452, 1368, 1240, 1076, 1044

¹H-NMR: (400 MHz)
7.42-7.2 (m, 5H, H-20, H-19, H-18, H-17, H-16), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1H, H-14), 4.54 (d, J = 12 Hz, 1H, H-14), 4.21-4.15 (m, 1H, H-6), 4.13-4 (m, 4H, H-10, H-7), 3.6 (q, J = 3 Hz, 1H, H-2), 2.08 (s, 6H, H-12, H-9), 1.95-1.9 (m, 1H, H-3), 1.69-1.6 (m, 2H, H-5), 0.94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-13)

¹³C-NMR: (100 MHz)
171.15 (C-11), 171.13 (C-8), 138.65 (C-15), 128.53 (C-20, C-16), 127.71 (C-18), 127.44 (C-19, C-17), 76.94 (C-6), 72.52 (C-2), 70.82 (C-4), 70.48 (C-14), 67.13 (C-7), 65.78 (C-10), 33.3 (C-3), 27.39 (C-5), 21.1 (C-12), 21.05 (C-9), 11 (C-13)

MS (70°C): 290 (M⁺-C₂H₃O₂, 1), 244 (2), 184 (8), 143 (6), 124 (16), 91 (100), 69 (17), 65 (6)

HRMS: C₁₇H₂₄O₄
ber.: 292.1656 gef.: 292.1675

2-Acetoxymethyl-4β-benzyloxy-5-methyl-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran rac 86

1g Diacetat **rac 84** (2.86 mmol) werden in 8.6 ml Toluol gelöst und mit 8.6 ml 1 m Phosphatpufferlösung (pH = 7) versetzt. Man inkubiert die Emulsion mit 215 mg \cong 4290 Units Lipase PS (Amano). Die Reaktionslösung wird bei RT kräftig gerührt. Nach dem ersten Tag werden noch einmal 130 mg \cong 2600 Units Lipase PS (Amano) zugegeben. Die Reaktion beendet man nach 3 Tagen durch Zugabe von 10.5 ml Ethanol/Aceton (1 : 1). Die gesamte Reaktionslösung wird mit Essigester in einen Schütteltrichter überführt und die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt. Nach der Phasentrennung extrahiert man die wäßrige Phase noch einige Male mit Essigester, bevor man die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 trocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (E/PE) gereinigt. Man isoliert zwei Verbindungen.

Ausbeute: 219.3 mg (0.71 mmol), 25% farbloses Öl Monoalkohol **rac 86**
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ [308.3746]

697.7 mg (1.99 mmol), 70% farbloses Öl Diacetat **rac 84**
 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ [350.4118]

Spektroskopische Daten für *2-Acetoxymethyl-4β-benzyloxy-5-methyl-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran rac 86*

IR (kap. Film): 3464, 3028, 2936, 2880, 1740, 1452, 1432, 1368, 1244, 1068, 1044

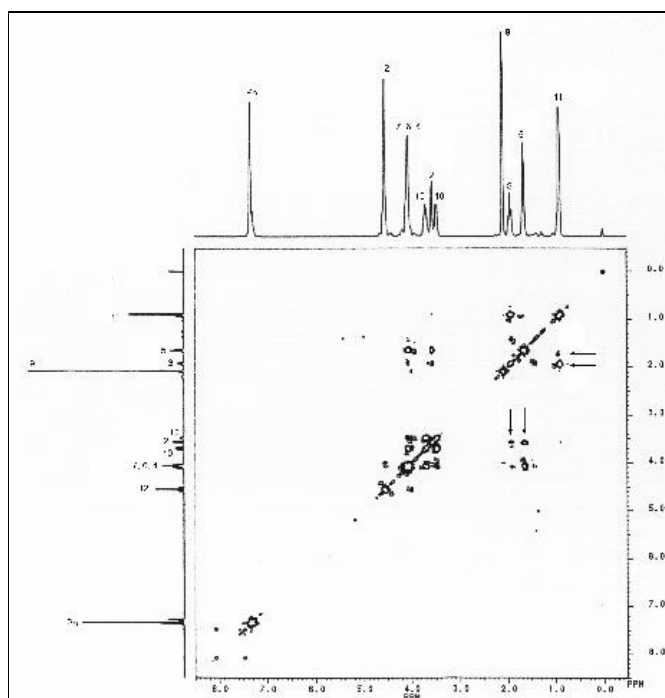
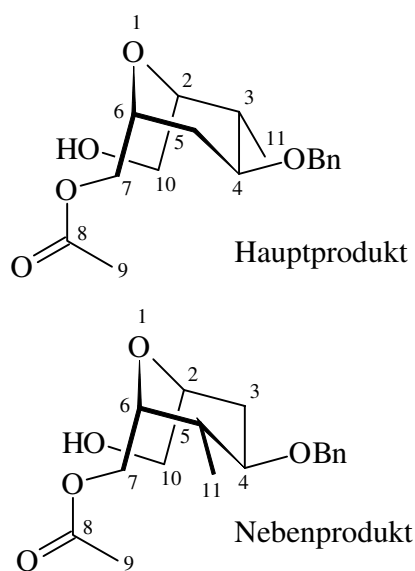
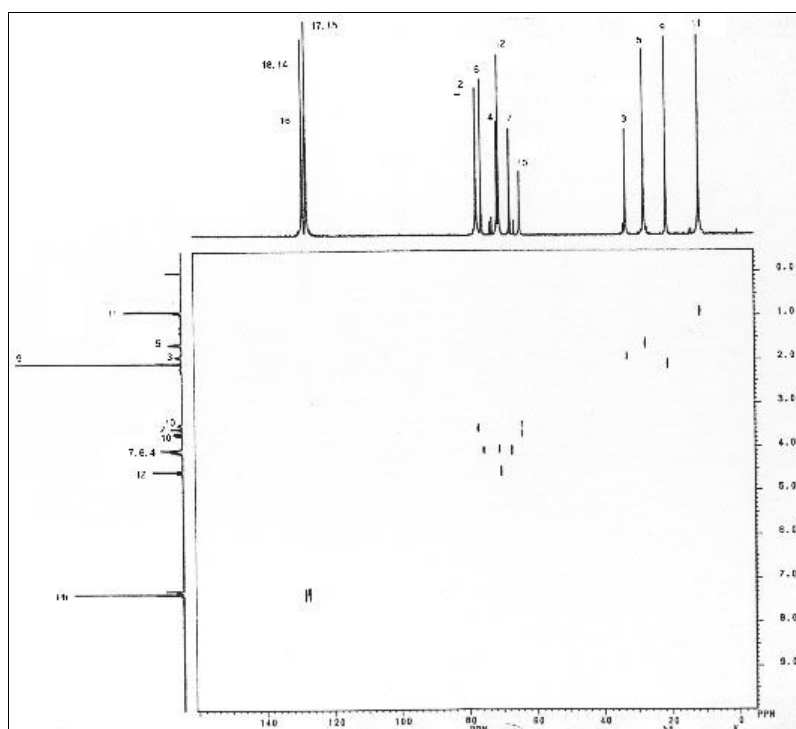
^1H -NMR: (400 MHz)
 7.41-7.3 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.53 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.15-4 (m, 4H, H-7, H-6, H-4), 3.74-3.64 (m, 1H, H-10), 3.61-3.54 (m, 1H, H-2), 3.52-3.4 (m, 1H, H-10), 2.09 (s, 3H, H-9), 1.98-1.87 (m, 1H, H-3), 1.7-1.58 (m, 2H, H-5), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H, H-11)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 170.97 (C-8), 138.55 (C-13), 128.37 (C-18, C-14), 127.26 (C-16), 127.24 (C-17, C-15), 76.95 (C-2), 75.4 (C-6), 70.76 (C-4); 70.25 (C-12), 67.06 (C-7), 65.78 (C-10), 32.88 (C-3), 27.53 (C-5), 20.86 (C-9), 11.17 (C-11)

MS (80°C): 309 ($M^+ + 1$, 2), 308 (M^+ , 4), 277 (21), 248 (6), 235 (8), 217 (12), 202 (15), 171 (16), 157 (15), 142 (100)

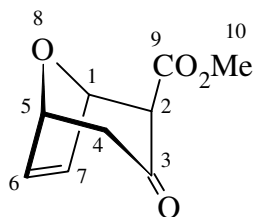
HRMS: $C_{17}H_{24}O_5$
ber.: 308.1624 gef.: 308.1626

Auf der folgenden Seite ist das H,H- und C,H-Cosy-Spektrum des Monoalkohols ***rac* 86** abgebildet. Die Pfeile kennzeichnen die Kopplungen, die belegen, daß es sich um ein Regioisomerengemisch handelt.

H, H- und C, H-Cosy-Spektren von *rac* 86***rac* 86 H, H-Cosy*****rac* 86 C, H-Cosy**

2.2.3. Versuche zu Kapitel 5.

(-)-(2*R*)-2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-**55**



Es werden 458 mg wasserfreies LiCl (10.8 mmol) vorgelegt. Danach suspendiert man in 50 ml THF und gibt 4.93 ml (+)-Bis[(*R*)-1-Phenylethyl]amin (21.6 mmol) hinzu. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit 13.5 ml *n*-Butyllithium in Hexan (21.6 mmol) versetzt. Man rührt 10 min bei -78°C ehe man auf RT erwärmt und für weitere 15 min rührt. Danach wird auf -94°C abgekühlt (PE/Flüssigstickstoffkühlbad), wobei die Reaktionslösung eine violette Farbe annimmt. Der Stambicyclus **1** (2.23 g, 18 mmol) wird in 10 ml THF gelöst zu der Amidlösung getropft. Zur Deprotonierung hält man die Reaktionslösung 1h bei -94°C. Nach dieser Zeit werden 2.86 ml Methylcyanoformiat (36 mmol) zugetropft. Jetzt kann die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt werden. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit dest. H₂O und reextrahiert mit Et₂O. Die vereinigten org. Phasen wäscht man mit ges. NH₄Cl-Lösung, um das Amin zu entfernen (Vorsicht: HCN-Entwicklung!). Abschließend wird über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Man reinigt das licht- und sauerstoffempfindliche Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 1.798 g (9.87 mmol), 55 %, weiß-gelbe Kristalle, Smp.: 71°C
C₉H₁₀O₄ [182.176]

IR (KBr): 2970, 1750, 1440, 1250

¹H-NMR: (400 MHz)
6.36 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-6), 6.27 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-7), 5.35 (s, 1H, H-1), 5.11-5.03 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, H-10), 3.25 (s, 1H, H-2(ax)), 3 (dd, *J* = 4, 18 Hz, 1H, H-4(ax)), 2.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-4(eq))

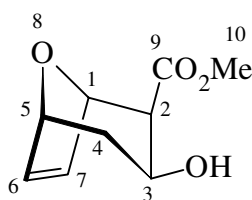
¹³C-NMR: (100 MHz)
200.47 (C-3), 168.22 (C-9), 135.48 (C-7), 131.38 (C-6), 80.12 (C-5), 77.81 (C-1), 60.98 (C-2), 52.78 (C-10), 45.67 (C-4)

MS (RT): 210 (7), 183 (M⁺+1, 6), 182 (M⁺, 29), 140 (45), 101 (83), 82 (98), 81 (100)

HRMS: C₉H₁₀O₄ ber.: 182.0579 gef.: 182.0586

Drehwert: [α]_D²⁰ = -63.4° (c = 0.5, CHCl₃)

(-)-(2*S*, 3*S*)-2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (-)**77** eq



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E4** werden 1.757 g des (-)-(2*R*)-2-Methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ols (-)**55** (9.65 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 261.3 mg (1.42 mmol), 15%, gelb-weiße Kristalle, Smp.: 79°C
C₉H₁₂O₄ [184.1919]

IR (KBr): 3490, 2960, 1730, 1435

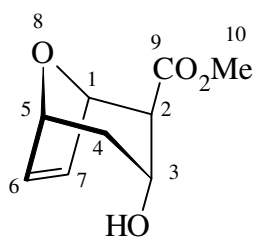
¹H-NMR: (400 MHz)
6.25 (q, *J* = 2, 6 Hz, 1H, H-6), 6.14 (q, *J* = 2, 6 Hz, 1H, H-7),
5.15 (s, 1H, H-1), 4.93-4.8 (m, 1H, H-5), 4.01-3.88 (m, 1H, H-3),
3.8 (s, 2H, H-10, OH), 2.85 (dd, *J* = 2, 4 Hz, 1H, H-2), 2.08-
1.94(m, 1H, H-4(ax)), 1.88 (q, *J* = 5, 12 Hz, 1H, H-4(eq))

¹³C-NMR: (100 MHz)
173.32 (C-9), 133.39 (C-6), 129.12 (C-7), 80.32 (C-5), 78.76
(C-1), 64.18 (C-3), 52.05 (C-10), 46.25 (C-2), 33.2 (C-4)

MS (RT): 191(1), 185 (M⁺+1, 2), 184 (M⁺, 3), 135 (56), 103 (100), 81 (99)

HRMS: C₉H₁₂O₄
ber.: 184.0736 gef.: 184.0730

Drehwert: [α]_D²⁰ = -118.69° (c = 1, CHCl₃)

(+)-(2*S*,3*R*)-2-Methoxycarbonyl-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol (+)-78 ax

Ausbeute: 324.7 mg (1.76 mmol), 18%, weiß-gelbe Kristalle, Smp.: 36°C
 $C_9H_{12}O_4$ [184.1919]

IR ($CHCl_3$): 3588, 3000, 1728, 1636, 1436, 1284

1H -NMR: 6.19 (q, $J = 2, 5$ Hz, 1H, H-6), 6.11 (q, $J = 2, 5$ Hz, 1H, H-7), 5.06-4.96 (m, 1H, H-1), 4.90-4.82 (m, 1H, H-5), 4.07 (q, $J = 8$ Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 1H, H-10), 2.78 (s, 1H, OH), 2.68 (dd, $J = 4, 6$ Hz, 1H, H-2), 1.95 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1H, H-4(eq)), 1.76-1.65 (m, 1H, H-4(ax))

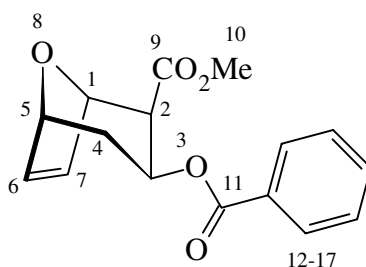
^{13}C -NMR: (100 MHz)
 172.76 (C-9), 132.53 (C-6), 129.24 (C-7), 78.58 (C-5), 78.28 (C-1), 65.37 (C-3), 52.1 (C-10), 50.53 (C-2), 32.17 (C-4)

MS (RT): 185 ($M^+ + 1$, 1), 184 (M^+ , 9), 140 (34), 103 (100), 81 (79)

HRMS: $C_9H_{12}O_4$
 ber.: 184.0736 gef.: 184.0734

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +86.8^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

(-)-(2*S*,3*S*)-3*β*-Benzoyl-2*β*-methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (-)-**97**



Man legt 200 mg β -Hydroxyester (-)-**77** eq (1.09 mmol) mit einer katalytischen Menge 4-DMAP vor und löst in 3 ml Pyridin. Die Reaktionslösung wird dann auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0.25 ml Benzoylchlorid (2.18 mmol) versetzt. Danach erwärmt man auf RT und rührt 90 min bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in Ether aufgenommen und mit 1N HCl gewaschen. Man reextrahiert die wäßrigen Phasen mit Ether, trocknet über MgSO₄ und engt ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 253.5 mg (8.8 mmol), 81%, gelbes Öl
C₁₆H₁₆O₅ [288.3000]

IR (kap. Film): 2950, 1750, 1720, 1270

¹H-NMR: (400 MHz)
8.01 (d, J = 7 Hz, 2H, H-17, H-13), 7.55 (t, J = 8 Hz, 1H, H-15),
7.43 (t, J = 8 Hz, 2H, H-16, H-14), 6.36 (q, J = 2, 6 Hz, 1H, H-7),
6.26 (q, J = 2, 6 Hz, 1H, H-6), 5.46-5.36 (m, 1H, H-3(ax)), 5.06
(s, 1H, H-1), 5.02-4.95 (m, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, H-10), 3.1 (dd,
J = 1, 6 Hz, 1H, H-2), 2.35-2.44 (m, 1H, H-4(ax)),
1.94 (dq, J = 1, 11 Hz, 1H, H-4(eq))

¹³C-NMR: (50 MHz)
170.46 (-, C-11), 165.63 (-, C-9), 133.54 (+, C-6), 133.01 (+, C-
7), 129.96 (+, C-15), 129.93 (-, C-12), 129.59 (+, C-17, C-13),
128.28 (+, C-16, C-14), 79.83 (+, C-5), 78.33 (+, C-1),
66.8 (+, C-3), 51.71 (+, C-10), 44.5 (+, C-2), 28.48 (-, C-4)

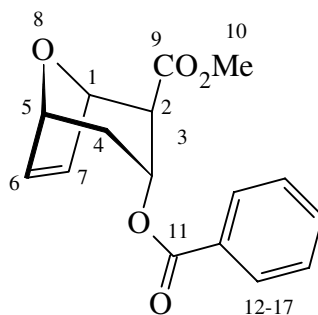
MS (RT): 288 (M⁺, 2), 220 (20), 166 (60), 105(100), 77 (66)

HRMS: C₁₆H₁₆O₅
ber.: 288.0998 gef.: 288.0997

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -92.83^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

Enantiomerenreinheit: 90% ee (¹H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

(+)-(2*S*,3*R*)-3 α -Benzoyl-2 β -methoxycarbonyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (+)-**98**



Umsetzung erfolgt analog zum β -Hydroxyester (+)-**78 ax**. Es werden 200mg (+)-**78 ax** (1.09 mmol) umgesetzt. Variation bei der Aufarbeitung: Es wird mit verd. H_2SO_4 angesäuert.

Ausbeute: 205.9 mg (0.71 mmol), 66%, farbloses, hochviskoses Öl
 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ [288.3000]

IR (kap. Film): 2960, 1740, 1455, 1270

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.99 (d, $J = 7$ Hz, 2H, H-17, H-13), 7.57 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-15),
 7.43 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-16, H-14), 6.33 (q, $J = 2, 6$ Hz, 1H, H-6),
 6.25 (q, $J = 2, 6$ Hz, 1H, H-7), 5.49 (q, $J = 6, 10$ Hz, 1H, H-3(eq)),
 5.05-5 (m, 1H, H-1), 4.94-4.88 (m, 1H, H-5), 3.65 (s, 3H, H-10),
 3.07 (dd, $J = 4, 10$ Hz, 1H, H-2), 2.23 (dq, $J = 2, 7$ Hz, 1H, H-4(ax)),
 1.86-1.76 (m, 1H, H-4(eq))

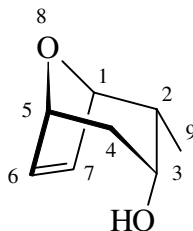
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 170.62 (-, C-11), 165.06 (-, C-9), 132.59 (+, C-6), 132.09 (+, C-7),
 129.73 (+, C-15), 129.69 (-, C-12), 129.22 (+, C-17, C-13),
 127.92 (+, C-16, C-14), 78.4 (+, C-5), 77.89 (+, C-1), 68.25 (+, C-3),
 51.69 (+, C-10), 47.79 (+, C-2), 29.76 (-, C-4)

MS (RT): 288 (M^+ , 0), 167 (2), 166 (16), 122 (52), 105 (100), 77 (67)

HRMS: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$
 ber.: 167.0708 gef.: 167.0709

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +107.34^\circ$ (c = 1, CHCl_3)

Enantiomerenreinheit: 86% ee ($^1\text{H-NMR}$ -Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

2.2.4. Versuche zu Kapitel 6.4.**2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol *rac* **2 ax****

6.99 g des Bicycloketonos **rac 2** (50.63 mmol) werden in 60 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Man tropft innerhalb von 1h 60.75 ml 1m L-Selectride[®]-Lösung in THF hinzu und rührt nach beendeter Zugabe 1h bei -78°C , dann 1h bei RT. Anschließend werden unter Eiskühlung zuerst 83.6 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge, dann 23.3 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Nachdem eine weitere Stunde bei RT gerührt worden ist, werden unter Eiskühlung 5.12 ml konz. HCl zugegeben. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Man trocknet über MgSO_4 , entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

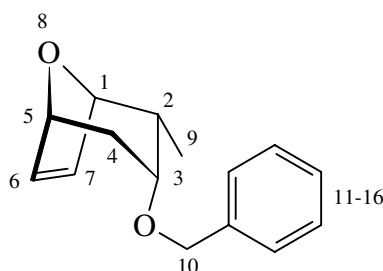
Ausbeute: 6.01 g (42.87 mmol), 85%, hellgelbes Öl
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ [140.1821]

IR (CHCl_3): 3600, 2932, 2876, 1184

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz)
 6.55-6.45 (m, 2H, H-7, H-6), 4.83-4.7 (m, 1H, H-5), 4.54-4.44 (m, 1H, H-1), 3.83 (t, $J = 5$ Hz, 1H, H-3), 2.36-2.17 (m, 2H, H-4(ax), H-2(ax)), 1.93 (s, br., 1H, OH), 1.8 (dt, $J = 2, 15$ Hz, H-4(eq)), 0.97 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50 MHz)
 136.78 (-, C-7), 134.64 (-, C-6), 81.99 (-, C-5), 77.48 (-, C-1), 68.74 (-, C-3), 38.25 (-, C-2), 35.57 (+, C-4), 12.7 (-, C-9)

MS (RT): 140 (M^+ , 4), 108 (17), 96 (72), 82 (72), 81 (100), 68 (31)

2-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en rac 87

Man wiegt 1.695 g axialen Alkohol **rac 2 ax** (12.1 mmol) ein und löst in 20.2 ml abs. THF. 1.16 g NaH (50%ige Dispersion in Mineralöl) (24.2 mmol) werden im Stickstoffgegenstrom portionsweise zugegeben. Danach erwärmt man 30 min zum Rückfluß, wobei sich die Reaktionlösung schwarz verfärbt. Jetzt wird der Reaktionskolben aus dem Silikonbad genommen und man tropft 2.88 ml Benzylbromid (24.2 mmol) zu. Nach dem Ende der Zugabe wird 2h rückflusiert und über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt die Reaktionslösung mit H₂O, trennt die wäßrige Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

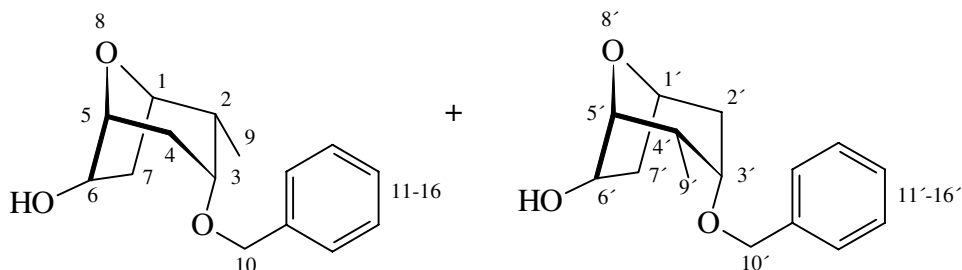
Ausbeute: 2.436 g (10.59 mmol), 88%, gelbes Öl
C₁₅H₁₈O₂ [230.3067]

IR (kap. Film): 3030, 2932, 2873, 1455, 1069

¹H-NMR: (200 MHz)
7.41-7.2 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 6.29 (dq, J = 2, 6 Hz, 2H, H-7, H-6), 4.72-4.64 (m, 1H, H-5), 4.51 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.44-4.38 (m, 1H, H-1), 4.27 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.57 (dt, J = 2, 5 Hz, 1H, H-3(eq)), 2.37-2.19 (m, 1H, H-4(ax)), 2.01 (ddd, J = 5, 14 Hz, 1H, H-4(eq)), 1.77 (dt, J = 1, 14 Hz, 1H, H-2(ax)), 0.9 (d, J = 8 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (50 MHz)
139.16 (+, C-11), 134.72 (-, C-7), 132.62 (-, C-6), 128.06 (-, C-16, C-12), 127.12 (-, C-15, C-14, C-13), 82.08 (-, C-5), 77.53 (-, C-1), 75.19 (-, C-3), 71.59 (+, C-10), 38.29 (-, C-2), 30.84 (+, C-4), 12.94 (-, C-9)

MS (110°C): 230 (M⁺, 1), 139 (38), 107 (12), 91 (100), 81 (21), 65 (13)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Hydroborierung mit $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ **E5***2-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol* **rac 113 / rac 114**

Man legt 2.376 g Benzylether **rac 87** (10.3 mmol) in 10 ml abs. THF vor. Bei 0°C werden 2.06 ml $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (20.6 mmol) zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Man erwärmt auf RT und rührt über das Wochenende. Danach wird mit 1.5 ml dest. H_2O verdünnt und unter Eiskühlung werden zuerst 1.2 g NaOH (30.9 mmol) gelöst in 2.5 ml dest. H_2O , dann 10.3 ml 30%igen Wasserstoffperoxidlösung (100.8 mmol) langsam zugegeben. Bei der Zugabe kommt es zu einer sehr starken Gasentwicklung, darum muß für eine Ableitung des Überdruckes gesorgt werden. Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 , entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

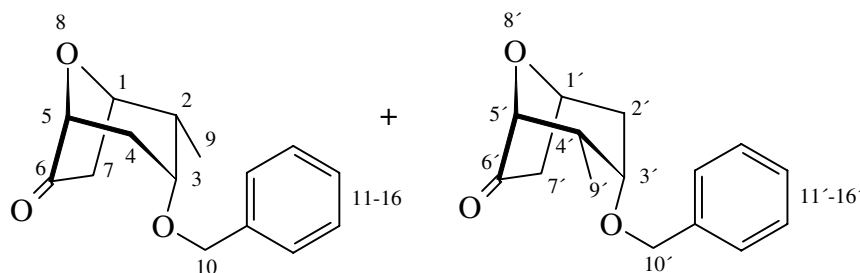
Ausbeute: 1.316 g (5.3 mmol), 52%, weiße, wachsartige Kristalle, Smp.: 44°C
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ [248.322]

IR (CHCl_3): 3000, 2944, 1452, 1336, 1092, 1064

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.39-7.23 (m, 10H, H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12', H-11, H-11'), 4.73 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, $J = 12$ Hz, 2H, H-10'), 4.48 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-1), 4.27 (m, 3H, H-10, H-7), 4.17 (q, $J = 4$ Hz, 1H, H-7), 4.11 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-7'), 3.87 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-7'), 3.54-3.45 (m, 1H, H-3), 2.91 (q, $J = 7$ Hz, 1H, H-6'), 2.72 (q, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 2.33 (s, br., 2H, OH), 2.11-1.96 (m, 2H, H-2, H-4'), 1.89-1.79 (m, 4H, H-4, H-2'), 1.03 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H-9'), 0.91 (d, $J = 9$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.73 (C-11), 128.3 (C-15, C-13), 127.16 (C-14), 127.11 (C-16, C-12), 87.27 (C-6), 82.12 (C-5), 79.35 (C-1), 75.67 (C-3), 71.66 (C-10'), 71.33 (C-10), 38.52 (C-4'), 38.11 (C-2), 32.91 (C-7), 31.48 (C-4), 13.35 (C-9'), 13.3 (C-9)

MS (RT): 249 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 194 (2), 157 (3), 141 (5), 91 (100), 79 (9)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation **E6***2-Methyl-3 α -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on* **rac 115 / rac 116**

3.72 g PCC (auf Silicagel; ca. 2 mmol/g) (7.44 mmol) werden in 10 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C abgekühlt. Jetzt tropft man 1.23 g des Alkoholgemisches **rac 113 / rac 114** (4.96 mmol) gelöst in 5 ml abs. CH_2Cl_2 hinzu. Nach 2h bei 0°C wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird einer Säulenfiltration unterworfen (Et_2O) und das Rohprodukt nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 1.0124 g (4.11 mmol), 83%, farbloses Öl
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [246.3061]

IR (kap. Film): 3028, 2960, 1756, 1452, 1168, 1068

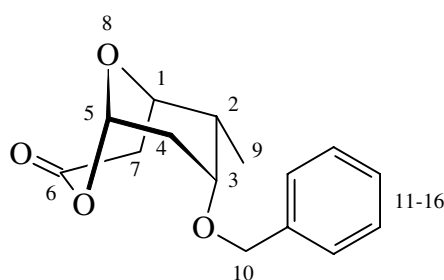
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.37-7.22 (m, 10H, H-16, H-16', H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12'), 4.74-4.67 (m, 1H, H-5), 4.6 (t, $J = 12$ Hz, 2H, H-10), 4.39 (d, $J = 12$ Hz, 2H, H-10'), 4.14 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-1), 4-3.95 (m, 1H, H-1'), 3.72 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-1), 3.68-3.6 (m, 2H, H-3, H-3'), 2.82 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-4'), 2.66 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2), 2.58-2.38 (m, 2H, H-7'), 2.36-2.18 (m, 3H, H-4, H-7'), 2.12-1.89 (m, 3H, H-2', H-7'), 1.06 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9'), 0.94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 215.14 (C-6'), 213.08 (C-6), 138.12 (C-11'), 137.97 (C-11), 128.28 (C-16', C-12'), 128.21 (C-16, C-12), 127.43 (C-14'), 127.3 (C-14), 126.79 (C-15, C-13), 79.03 (C-5'), 78.26 (C-5), 74.81 (C-1), 74.7 (C-1'), 73.23 (C-3), 71.19 (C-10), 70.81 (C-10), 42.23 (C-7), 39.49 (C-7'), 40.3 (C-2), 37.75 (C-4'), 32.24 (C-4), 32.16 (C-2'), 13.35 (C-9'), 12.32 (C-9)

MS (RT): 246 (M^+ , 1), 206 (1), 155 (34), 109 (8), 91 (100), 82 (10), 65 (11)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Baeyer-Villiger-Oxidation **E7**

935 mg Ketongemisches *rac* **115** / *rac* **116** (3.8 mmol) werden in 23 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0°C abgekühlt. Jetzt gibt man portionsweise ein Gemisch aus 760.9 mg KHCO₃ (7.6 mmol) und 1.87 g *m*-CPBA (70%ig, 7.6 mmol) hinzu. Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt und über das Wochenende gerührt. Man verdünnt mit 7.6 ml 2N NaOH (ca. 15.2 mmol NaOH) und wartet bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Man trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE). Die beiden Strukturisomere lassen sich trennen und man isoliert zwei Produkte.

6-Methyl-7α-benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on rac **117**

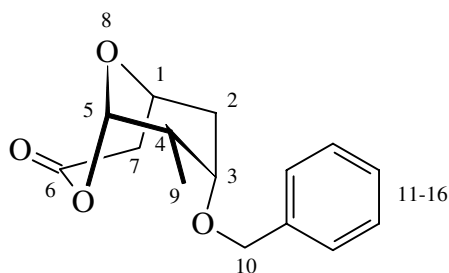
Ausbeute: 373.5 mg (1.42 mmol), 38%, weiße, wachsartige Kristalle,
Smp.: 43°C
C₁₅H₁₈O₄ [262.3055]

IR (CHCl₃): 2964, 1744, 1344, 1224, 1112, 1080

¹H-NMR: (200 MHz)
7.36-7.24 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12),
5.74 (t, J = 1 Hz, 1H, H-5), 4.71 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10),
4.26 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.14 (q, J = 4 Hz, 1H, H-1),
3.74-3.65 (m, 1H, H-3), 2.77 (d, J = 5 Hz, 2H, H-7), 2.47 (dt, J =
1, 15 Hz, 1H, H-4(eq)), 2.35-2.17 (m, 1H, H-2), 1.77 (dt, J = 3,
15 Hz, 1H, H-4(ax)), 1 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (50 MHz)
166.4 (+, C-6), 137.53 (+, C-11), 128.31 (-, C-16, C-12), 128.02
(-, C-15, C-13), 127.65 (-, C-14), 96.49 (-, C-5), 72.19 (-, C-1),
70.55 (-, C-3), 70.24 (+, C-10), 36.85 (-, C-2), 31.37 (+, C-7),
31.28 (+, C-4), 13.74 (-, C-9)

MS (RT): kein M⁺, 244 (M⁺-H₂O, 1), 223 (2), 173 (2),
171 (M⁺-CH₂-C₆H₅, 2), 120 (17), 91 (100), 65 (12)

8-Methyl-7 α -benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on *rac* 118

Ausbeute: 320.7 mg (1.22 mmol), 32%, farbloses Öl
 $C_{15}H_{18}O_4$ [262.3055]

IR (kap. Film): 2970, 1740, 1392, 1220, 1120, 1070

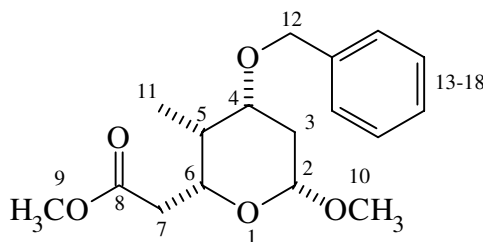
1H -NMR: (200 MHz)
 7.37-7.25 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.46 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.66 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.4 (d, $J = 12$ Hz, 2H, H-10, H-1), 3.73-3.64 (m, 1H, H-3), 2.94 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, H-7), 2.51 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H-7), 2.11-1.97 (m, 3H, H-4, H-2), 1.12 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 166.23 (+, C-6), 137.45 (+, C-11), 128.21 (-, C-16, C-12), 127.55 (-, C-15, C-14, C-13), 100.12 (-, C-5), 72.7 (-, C-1), 71.68 (+, C-10), 65.22 (-, C-3), 38.33 (-, C-4), 35.46 (+, C-7), 31.54 (+, C-2), 13.02 (-, C-9)

MS (RT): 262 (M^+ , 1), 223 (3), 120 (6), 108 (8), 91 (100), 82 (15)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur sauren Lactonöffnung **E8**

Das Lacton wird vorgelegt und mit dest. Methanol überschichtet. Jetzt gibt man einige Tropfen konz. HCl hinzu und rührt über Nacht bei RT. Am nächsten morgen wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Man reextrahiert die vereinigten wäßrigen Phasen mit CH_2Cl_2 , trocknet über MgSO_4 und engt ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

4-Benzoyloxy-6-methoxy-3-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester **rac 119**

Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 1.45 g Lacton **rac 117** (5.53 mmol) vorgelegt und über Nacht der sauren Methanolyse unterworfen.

Ausbeute: 1.382 g (4.48 mmol), 81%, weiße Kristalle, Smp.: 42°C
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ [308.3746]

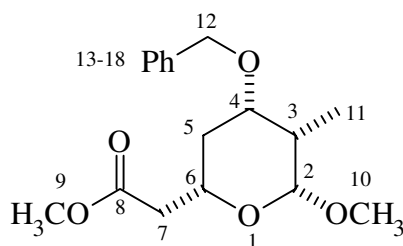
IR (KBr): 2899, 1740, 1450, 1272, 1130, 1055

^1H -NMR: (200 MHz)
 7.39-7.21 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.76 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (q, $J = 12$ Hz, 2H, H-12), 4.29 (dq, $J = 2, 10$ Hz, 1H, H-6), 3.96 (dt, $J = 5, 12$ Hz, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, H-9), 3.3 (s, 3H, H-10), 2.62 (dd, $J = 10, 15$ Hz, 1H, H-7), 2.33 (dd, $J = 4, 15$ Hz, 1H, H-7), 2.17-2.01 (m, 1H, H-5), 1.8 (ddd, $J = 4, 10$ Hz, 2H, H-3), 0.93 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 171.87 (+, C-8), 138.61 (+, C-13), 129.53 (-, C-16), 128.36 (-, C-18, C-14), 127.47 (-, C-17, C-15), 98.89 (-, C-2), 73.33 (-, C-6), 69.56 (+, C-12), 66.83 (-, C-4), 54.62 (-, C-9), 51.65 (-, C-10), 37.88 (+, C-7), 35.1 (-, C-5), 30.83 (+, C-3), 4.73 (-, C-11)

MS (60°C): 308 (M^+ , 1), 307 (3), 185 (69), 105 (90), 91 (100), 65 (54)

HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$
 ber.: 308.1624 gef.: 308.1625

4-Benzoyloxy-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester **rac 120**

Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 200 mg Lacton **rac 118** (0.76 mmol) vorgelegt und über Nacht der sauren Methanolyse unterworfen.

Ausbeute: 192.8 mg (0.63 mmol), 82%, farbloses Öl
 $C_{17}H_{24}O_5$ [308.3746]

IR (kap. Film): 2925, 1745, 1440, 1145, 1092, 1070

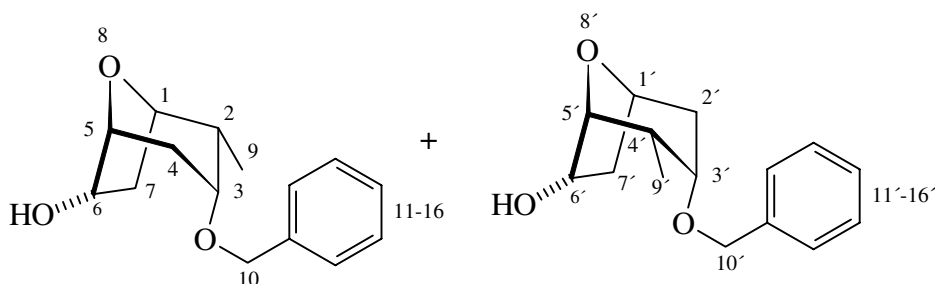
1H -NMR: (200 MHz)
 7.39-7.19 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.56 (s, 1H, H-2), 4.49 (q, $J = 11$ Hz, 2H, H-12), 4.28-4.09 (m, 1H, H-6), 3.98 (dt, $J = 5, 12$ Hz, 1H, H-4), 3.67 (s, 3H, H-9), 3.32 (s, 3H, H-10), 2.58 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H, H-7), 2.41 (dd, $J = 4, 15$ Hz, 1H, H-7), 2.35-2.17 (m, 1H, H-3), 1.86-1.67 (m, 1H, H-5), 1.57 (t, $J = 12$ Hz, 1H, H-5), 1 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-11)

^{13}C -NMR: (50 MHz)
 171.48 (+, C-8), 138.7 (+, C-13), 128.35 (-, C-18, C-14), 127.44 (-, C-17, C-16, C-15), 103.94 (-, C-2), 72.64 (-, C-6), 69.57 (+, C-12), 64.93 (-, C-4), 54.63 (-, C-9), 51.59 (-, C-10), 40.6 (+, C-7), 35.44 (-, C-3), 31.92 (+, C-5), 9.87 (-, C-11)

MS (60°C): 307 ($M^+ - 1$, 3), 277 (6), 185 (34), 148 (42), 91 (100), 65 (62)

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **113** und

(1*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **114**



Exemplarische Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH **E9**

Stufe I: Darstellung von (-)-(Ipc)₂BH

10.05 ml (+)- α -Pinen (63.26 mmol) werden mit 7.59 ml THF verdünnt und unter Kühlung mit einem Wasserbad langsam mit 2.53 ml BH₃·S(CH₃)₂ (10 m Lösung, 25.26 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Wasserbad entfernt und noch 5 min mit dem Magnetrührer gerührt. Kurze Zeit später bilden sich an der Kolbenwand große, durchsichtige Kristalle, man vervollständigt die Kristallisation über Nacht bei RT. Die Reaktionslösung wird am nächsten Morgen eisgekühlt und die über den Kristallen stehende Flüssigkeit mit der Spritze abgezogen. Danach kühlt man auf -20°C ab und wäscht einmal mit 10 ml eiskaltem Ether. Der Ether wird zügig mit der Spritze abgezogen und die Kristalle werden 15 min an der Ölpumpe getrocknet.

Stufe II: Asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH

Das (-)-(Ipc)₂BH wird auf -20°C abgekühlt und mit 2 ml THF versetzt. Man löst 4.648 g Benzylether (20.21 mmol) *rac* **87** in 1 ml THF und tropft ihn bei -25°C zu der (-)-(Ipc)₂BH/THF-Lösung. Es wird 4h bei -25°C gerührt, dann der Reaktionskolben in ein Tiefkühlfach überführt. Die Reaktionslösung wird für 4 d bei -20°C aufbewahrt und durch gelegentliches Umschwenken durchmischt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung in einen Kühlschrank überführt, da sich die (-)-(Ipc)₂BH-Kristalle nicht weiter auflösen, und die Reaktion somit nicht weiter fortschreitet. Nach 2 d bei +3°C haben sich alle Kristalle aufgelöst und es kann mit der Aufarbeitung begonnen werden. Dazu wird die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt und mit 5.2 ml Methanol verdünnt. Danach versetzt man mit 12.63 ml 3N NaOH (37.9 mmol) und 12.6 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung (0.124 mmol), wobei es zu einer starken Gasentwicklung kommt. Es wird zunächst 1.5 h bei 0°C, dann 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 2.772 g (11.16 mmol), 55%, farbloses Öl
C₁₅H₂₀O₃ [248.322]

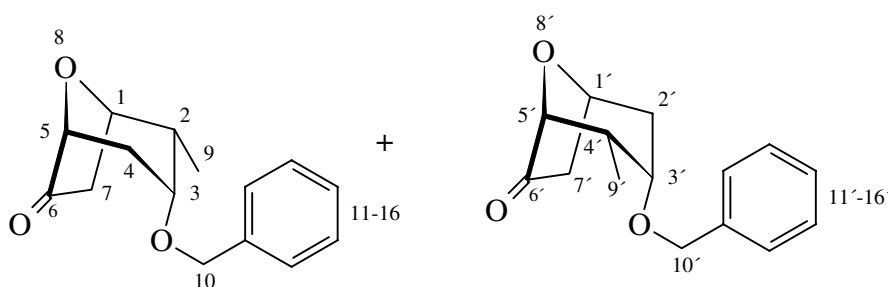
IR (CHCl₃): 3592, 2944, 2876, 1496, 1452, 1336, 1248, 1064

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.45-7.2 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.75 (s, br., 1H, H-5), 4.58 (d, $J = 13$ Hz, 1H, H-1), 4.49 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.29 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.27 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-7), 3.87 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-7), 3.55-3.45 (m, 2H, H-3, H-3'), 2.92 (q, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 2.73 (q, $J = 7$ Hz, 1H, H-6'), 2.16 (s, br., 1H, OH), 2.11-1.96 (m, 2H, H-2, H-2'), 1.91-1.65 (m, 4H, H-4, H-4'), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9')

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.74 (C-11), 128.31 (C-16, C-12), 127.39 (C-14), 127.12 (C-15, C-13), 87.3 (C-6), 82.13 (C-5), 79.36 (C-1), 75.11 (C-3), 74.24 (C-3'), 71.7 (C-10), 71.36 (C-10'), 41.99 (C-7), 38.54 (C-2), 38.13 (C-2'), 32.94 (C-4), 31.51 (C-4'), 13.35 (C-9), 13.31 (C-9')

MS (70°C): 248 (M^+ , 2), 230 (6), 193 (30), 142 (34), 92 (80), 91 (100), 65 (49)

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **115** und
 (1*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3 α -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **116**



Die Darstellung der Ketone erfolgt durch PCC-Oxidation der strukturisomeren Alkohole **113** und **114** gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift **E6**. Es werden 2.67 g des Alkoholgemisches (10.8 mmol) mit 6.98 g PCC (auf Silicagel; ca. 2 mmol/g) (16.2 mmol) innerhalb von 12 h umgesetzt.

Ausbeute: 2.496 g (10.13 mmol), 94%, farbloses Öl
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [246.3061]

IR (kap. Film): 2956, 2876, 1756, 1452, 1400, 1328, 1220, 1092, 1068

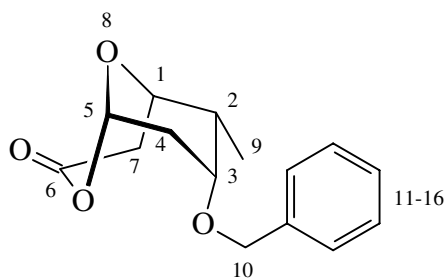
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.4-7.2 (m, 10H, H-16, H-16', H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12'), 4.75-4.68 (m, 1H, H-5), 4.62 (t, $J = 12$ Hz, 2H, H-10), 4.4 (d, $J = 12$ Hz, 2H, H-10'), 4.15 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-1), 4-3.95 (m, 1H, H-1'), 3.73 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-3), 3.69-3.61 (m, 1H, H-3'), 2.83 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-2'), 2.67 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-2), 2.58-2.39 (m, 2H, H-7), 2.38-2.2 (m, 2H, H-4'), 2.15-

1.9 (m, 2H, H-4), 1.06 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9), 0.75 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9')

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 215.24 (C-6'), 213.18 (C-6), 138.19 (C-11'), 138.04 (C-11),
 128.36 (C-16, C-12), 128.29 (C-16', C-12'), 127.64 (C-14),
 127.52 (C-14'), 127.38 (C-15, C-13), 126.87 (C-15', C-13'),
 79.12 (C-5), 78.35 (C-5'), 74.79 (C-1), 74.71 (C-1'), 73.31 (C-3),
 71.27 (C-10), 70.89 (C-10), 42.31 (C-7), 40.39 (C-2), 39.57 (C-7'),
 37.83 (C-2'), 32.32 (C-4), 32.24 (C-4'), 13.43 (C-9'), 12.4 (C-9)

MS (RT): 260 (2), 247 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 246 (M^+ , 10), 155 (96), 91 (100), 65 (63)

(-)-(1*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6-Methyl-7 α -benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**117**



2.43 g des gemischten Ketons **115** / **116** (9.9 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift **E7** einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit 4.9 g *m*-CPBA (70%ig, 19.8 mmol) und 1.98 g KHCO_3 (19.8 mmol) unterworfen.

Die beiden Strukturisomere lassen sich auch hier trennen und man kann zwei Produkte isolieren.

Ausbeute: 786.6 mg (3 mmol), 30%, weiße Kristalle, Smp.: 51°C
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [262.3055]

IR (KBr): 3440, 2972, 1744, 1496, 1352, 1204, 1076

^1H -NMR: (400 MHz)
 7.4-7.2 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.73 (s, 1H, H-5),
 4.72 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10),
 4.14 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-1), 3.74-3.67 (m, 1H, H-3), 2.78 (d, $J = 6$ Hz, 2H, H-7),
 2.47 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H-4(ax)), 2.34-2.22 (m, 1H, H-2), 1.77 (dt, $J = 3, 15$ Hz, 1H, H-4(eq)), 1.01 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

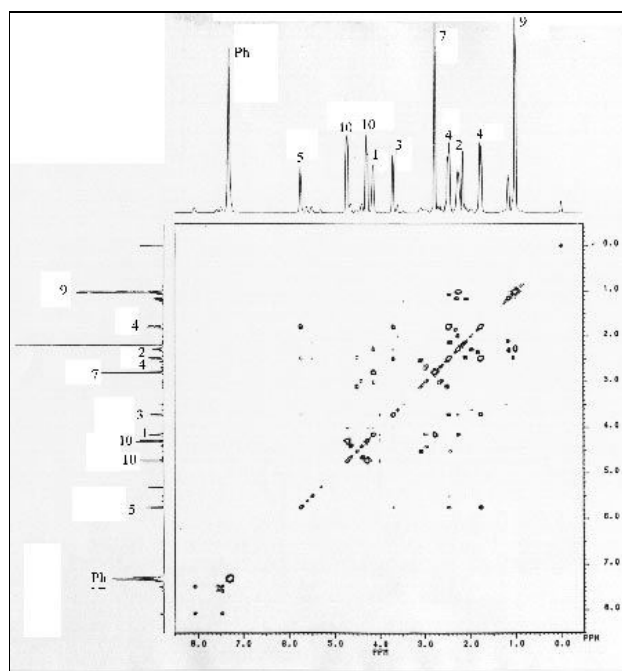
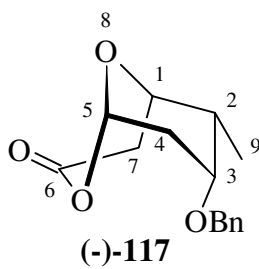
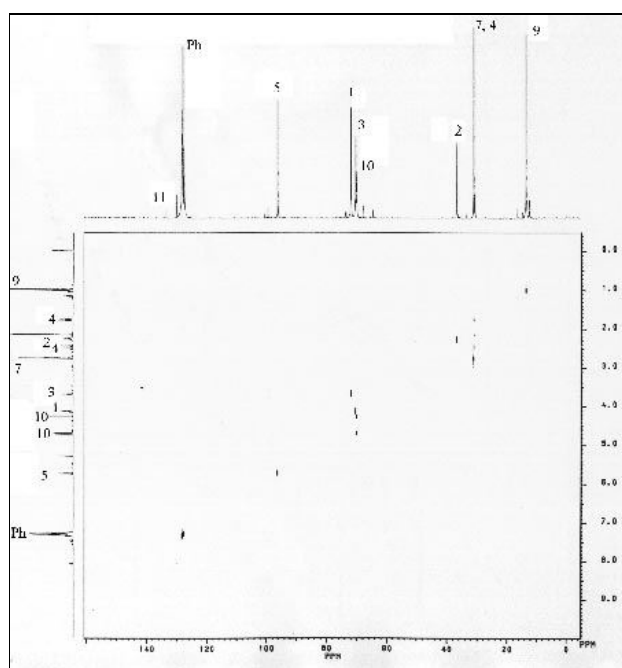
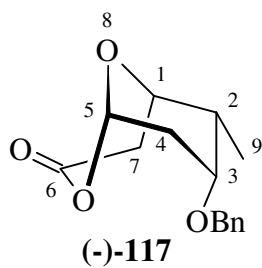
^{13}C -NMR: (100 MHz)
166.35 (C-6), 137.52 (C-11), 128.57 (C-16, C-12), 128.05 (C-15, C-13), 127.68 (C-14), 96.49 (C-5), 72.18 (C-1), 70.59 (C-3), 70.27 (C-10), 36.89 (C-2), 31.39 (C-7), 31.31 (C-4), 13.75 (C-9)

MS (100°C): 268 (1), 262 (M^+ , 1), 156 (37), 138 (45), 120 (81), 105 (62), 91 (100), 77 (46), 65 (64)

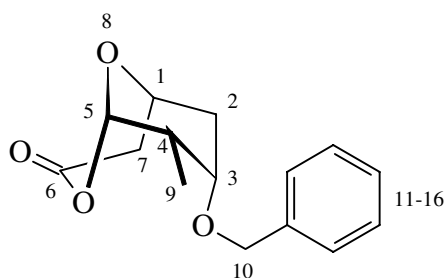
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.22^\circ$ (c = 1, CHCl_3)

Zur Bestimmung der relativen Stereochemie wurde ein C,H- und H,H-Cosy-Spektrum aufgenommen, das auf der nächsten Seite abgebildet ist.

Im C,H-Cosy-Spektrum von **(-)-117** auf Seite 157 ist eine deutliche Kopplung zwischen den Protonen H-5 und H-4 zu sehen. Darüberhinaus koppelt H-1 mit H-2 und H-2 mit H-9. Dieses Kopplungsmuster läßt sich nur mit der Struktur **(-)-117** vereinbaren.

H, H- und C, H-Cosy-Spektren von (-)-117**(-)-117 H, H-Cosy****(-)-117 C, H-Cosy**

(-)-(1*S*,5*S*,7*S*,8*S*)-8-Methyl-7*α*-benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**118**



Ausbeute: 886.2 mg (3.38 mmol), 34%, weiße Kristalle, Smp.: 52°C
C₁₅H₁₈O₄ [262.3055]

IR (KBr): 3452, 2924, 1740, 1500, 1392, 1224, 1068

¹H-NMR: (400 MHz)
7.4-7.23 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.47 (d, J = 2 Hz, 1H, H-5), 4.67 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, J = 12 Hz, 2H, H-10, H-1), 3.7 (d, J = 3 Hz, 1H, H-3), 2.95 (q, J = 8 Hz, 1H, H-7), 2.52 (d, J = 18 Hz, 1H, H-7), 2.11-1.98 (m, 3H, H-4, H-2), 1.12 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

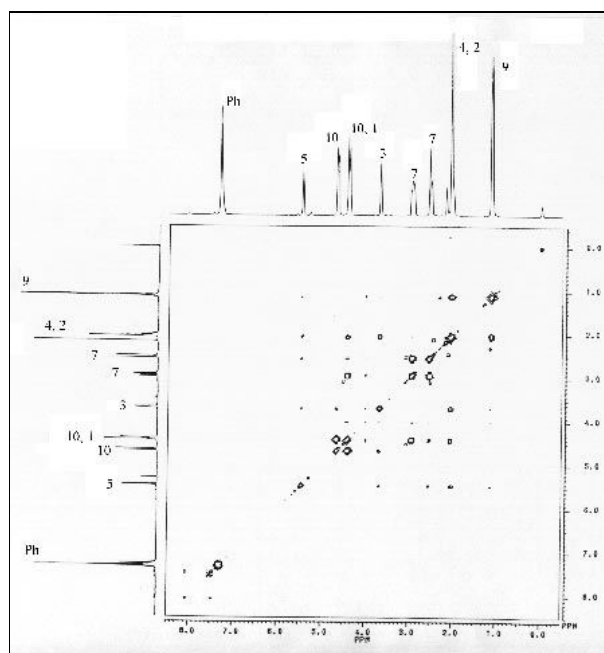
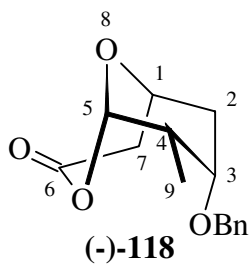
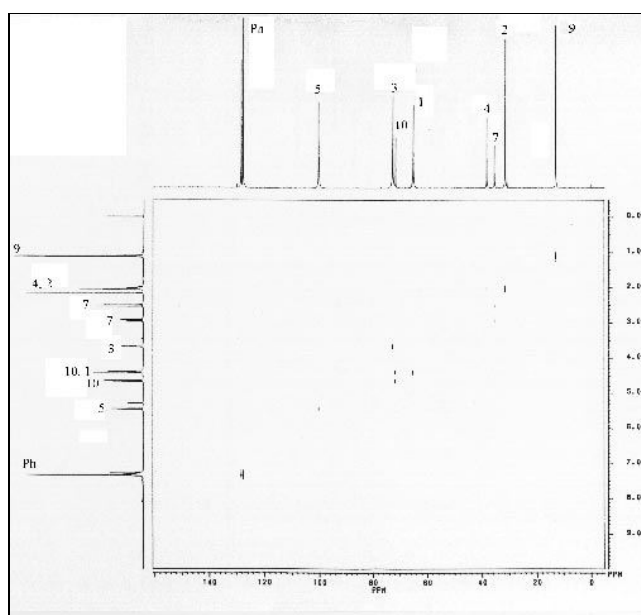
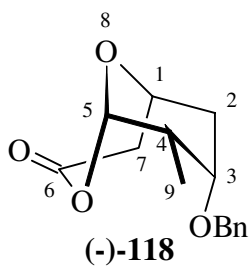
¹³C-NMR: (100 MHz)
166.31 (C-6), 137.57 (C-11), 128.37 (C-16, C-12), 127.73 (C-15, C-13), 127.7 (C-14), 100.26 (C-5), 72.85 (C-3), 71.87 (C-10), 65.39 (C-1), 38.51 (C-4), 35.61 (C-7), 31.75 (C-2), 13.17 (C-9)

MS (100°C): 263 (M⁺+1, 1), 262 (M⁺, 5), 156 (38), 120 (47), 105 (49), 92 (100), 81 (93), 71 (34), 65 (65)

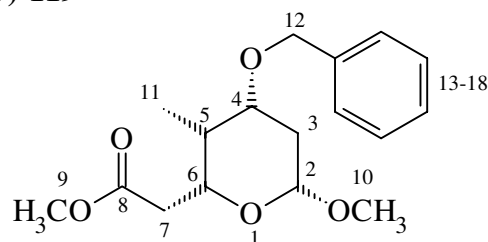
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.18^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

Zur Bestimmung der relativen Stereochemie wurde ein C,H- und H,H-Cosy-Spektrum aufgenommen, das auf der nächsten Seite abgebildet ist.

Die Bestimmung kann nicht mit 100%iger Sicherheit erfolgen, da H-2 und H-4 zusammenfallen.

H, H- und C, H-Cosy-Spektren von (-)-118**(-)-118 H, H-Cosy****(-)-118 C, H-Cosy**

(+)-(2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester (+)-**119**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 600 mg Lacton (-)-**117** (2.29 mmol) vorgelegt und über Nacht der sauren Methanolyse unterworfen. Diesmal werden der Reaktionslösung 276 mg MgSO₄ (2.29 mmol) zugesetzt.

Ausbeute: 430.8 mg (1.4 mmol), 61%, klare Flüssigkeit hoher Viskosität
C₁₇H₂₄O₅ [308.3746]

IR (kap. Film): 3028, 2900, 1740, 1496, 1436, 1356, 1192, 1124, 1052

¹H-NMR: (400 MHz)
7.4-7.2 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.77 (d, J = 3 Hz, 1H, H-2), 4.56 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.45 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.34-4.25 (m, 1H, H-6), 3.92 (dt, J = 3, 5 Hz, 1H, H-4), 3.7 (s, 3H, H-9), 3.32 (s, 3H, H-10), 2.63 (dd, J = 6, 10 Hz, 1H, H-7), 2.35 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H, H-7), 2.15-2.05 (m, 1H, H-5), 1.87 (dd, J = 5, 10 Hz, 1H, H-3), 1.75 (q, 4, 13 Hz, 1H, H-3), 0.94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-11)

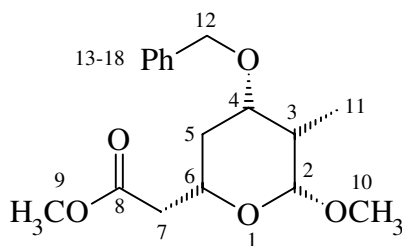
¹³C-NMR: (100 MHz)
171.94 (C-8), 138.57 (C-13), 128.39 (C-18, C-14), 127.52 (C-17, C-16, C-15), 98.92 (C-2), 73.34 (C-6), 69.6 (C-12), 66.86 (C-4), 54.66 (C-9), 51.72 (C-10), 37.92 (C-7), 35.09 (C-5), 30.83 (C-3), 4.74 (C-11)

MS (RT): 308 (M⁺, 2), 258 (8), 185 (48), 92 (62), 91 (100), 77 (31), 65 (44)

Drehwert: [α]_D²⁰ = +114.38° (c = 1, CHCl₃)

Enantiomerenreinheit: 99% ee (¹H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

(+)-(2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester **(+)-120**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 600 mg Lacton **(-)-118** (2.29 mmol) vorgelegt und über Nacht der sauren Methanolyse unterworfen. Diesmal werden der Reaktionslösung 276 mg MgSO₄ (2.29 mmol) zugesetzt.

Ausbeute: 358.6 mg (1.16 mmol), 51%, farbloses Öl
C₁₇H₂₄O₅ [308.3746]

IR (kap. Film): 2948, 1740, 1496, 1436, 1324, 1172, 1136, 1064

¹H-NMR: (400 MHz)
7.4-7.3 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.55 (d, J = 12 Hz, 2H, H-2, H-12), 4.45 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12), 4.24-4.12 (m, 1H, H-6), 3.99 (dt, J = 1, 5 Hz, 1H, H-4), 3.7 (s, 3H, H-9), 3.34 (s, 3H, H-10), 2.59 (q, J = 9, 15 Hz, 1H, H-7), 2.45 (q, J = 4, 15 Hz, 1H, H-7), 2.28 (q, J = 6 Hz, 1H, H-3), 1.81-1.72 (m, 1H, H-5), 1.55 (q, J = 12 Hz, 1H, H-5), 1.1 (d, J = 7 Hz, 3H, H-11)

¹³C-NMR: (100 MHz)
171.56 (C-8), 138.67 (C-13), 128.37 (C-18, C-14), 127.47 (C-17, C-16, C-15), 103.98 (C-2), 72.66 (C-6), 69.62 (C-12), 64.96 (C-4), 54.68 (C-9), 51.68 (C-10), 40.65 (C-7), 35.43 (C-3), 31.94 (C-5), 9.88 (C-11)

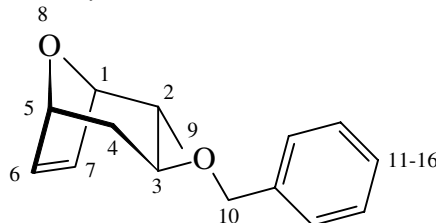
MS (60°C): 308 (M⁺, 2), 307 (M⁺-1, 3), 277 (8), 185 (32), 148 (37), 92 (58), 91 (100), 81 (33), 72 (46), 65 (38)

Drehwert: [α]_D²⁰ = +36.83° (c = 1, CHCl₃)

Enantiomerenreinheit: 91% ee (¹H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃ in Benzol-d₆)

Versuche zu Kapitel 6.5.

Zur Darstellung des äquatorialen Alkoholes siehe Kapitel 4.4. Samariumdiodid-Reduktionen

2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac* 82

Man wiegt 3.958 g äquatorialen Alkohol **rac 2 eq** (28.3 mmol) ein und löst in 40 ml abs. THF. 1.7 g NaH (80%ige Dispersion in Mineralöl) (56.5 mmol) werden im Stickstoffgegenstrom portionsweise zugegeben. Danach erwärmt man 45 min zum Rückfluß, wobei sich die Reaktionlösung schwarz verfärbt. Jetzt wird der Reaktionskolben aus dem Silikonbad genommen und man tropft eine Lösung aus 6.7 ml Benzylbromid (56.5 mmol), 30 mg Tetrabutylammoniumjodid (0.07 mmol) und 5 ml abs. THF zu. Nach dem Ende der Zugabe wird 3h rückflusiert und über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt die Reaktionlösung mit H₂O, trennt die wäßrige Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 6.45 g (28.01 mmol), 99%, gelbe Kristalle, Smp.: 35°C
C₁₅H₁₈O₂ [230.3067]

IR (CHCl₃): 3000, 2956, 2872, 1496, 1356, 1252, 1116, 1088, 1072

¹H-NMR: (400 MHz)
7.39-7.22 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 6.14 (s, 2H, H-7, H-6), 4.81 (d, J = 3 Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.55 (d, J = 5 Hz, 1H, H-1), 4.35 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.2 (dt, J = 3, 6 Hz, 1H, H-3), 1.98 (dq, J = 2, 4 Hz, 1H, H-4(ax)), 1.94-1.84 (m, 1H, H-4(eq)), 1.72-1.61 (m, 1H, H-2), 0.92 (d, J = 7 Hz, 1H, H-9)

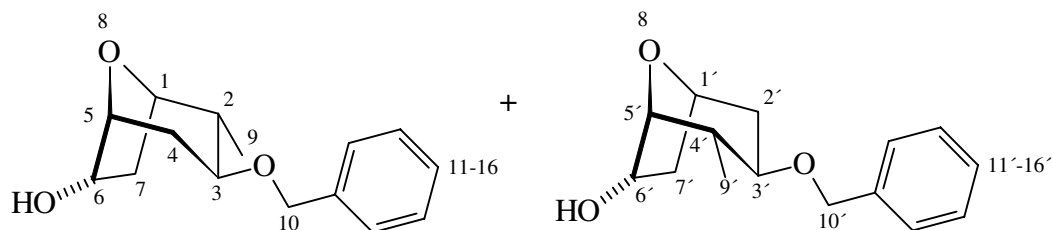
¹³C-NMR: (100 MHz)
138.83 (C-11), 132.26 (C-7), 129.64 (C-6), 128.34 (C-16, C-12), 127.71 (C-15, C-13), 127.54 (C-14), 82.3 (C-5), 78.44 (C-1), 77.95 (C-3), 70.74 (C-10), 38.58 (C-2), 31.62 (C-4), 14.56 (C-9)

MS (RT): 230 (M⁺, 1), 175 (4), 124 (30), 92 (11), 91 (100), 81 (17), 65 (6)

EA: ber.: C: 78.23, H: 7.88 gef.: C: 78.20, H: 7.86

2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **rac 121** und

4-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **rac 122**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift zur Hydroborierung mit $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ **E5** werden 2.53 g Benzylether **rac 82** (11 mmol) mit 2.2 ml $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (10 m Lösung, 22 mmol) über Nacht umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt auch hier durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

Ausbeute: 2.369 g (9.54 mmol), 87%, weiße zerfließliche Kristalle
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ [248.322]

IR (CHCl_3): 3592, 3008, 2956, 2872, 1604, 1496, 1312, 1232, 1092

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.38-7.22 (m, 10H, H-16, H-16', H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12'), 4.58 (dd, $J = 4, 7$ Hz, 3H, H-1, H-5, H-5'), 4.38 (d, $J = 12$ Hz, 2H, H-10), 4.28-4.2 (m, 3H, H-7, H-7'), 4.09 (t, $J = 4$ Hz, 1H, H-7'), 3.47 (q, $J = 6$ Hz, 1H, H-3), 3.1-3 (m, 1H, H-6), 2.16-2.01 (m, 2H, H-2, H-2'), 1.95-1.77 (m, 5H, H-4, H-4', OH), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9), 0.9 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9')

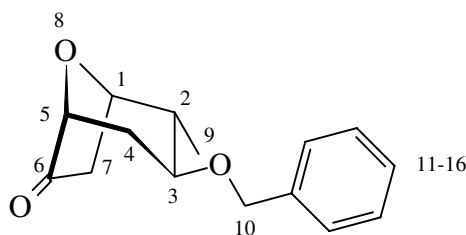
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.47 (C-11), 138.45 (C-11'), 128.39 (C-16, C-14, C-12), 127.71 (C-16', C-14', C-12'), 127.68 (C-15, C-13), 127.66 (C-15', C-13'), 87.52 (C-6), 83.03 (C-5), 79.47 (C-1), 75.83 (C-3), 75 (C-3'), 70.57 (C-10), 70.44 (C-10'), 42.66 (C-7), 41.61 (C-7'), 40.62 (C-2), 40.11 (C-2'), 36.24 (C-4), 34.32 (C-4'), 14.04 (C-9), 13.94 (C-9')

MS (RT): 248 (M^+ , 2), 157 (3), 142 (17), 124 (10), 91 (100), 79 (13), 65 (9)

2-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **rac 123** und
4-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on) **rac 124**

2.322 g des Alkoholgemisches **rac 121** / **rac 122** (9.34 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation **E6** mit 9.35 g PCC (auf Silicagel; ca. 2 mmol/g) (18.7 mmol) über Nacht umgesetzt. Diesmal lassen sich die beiden Strukturisomere schon auf dieser Stufe durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) trennen.

2-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **rac 123**



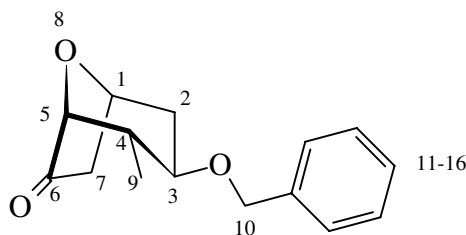
Ausbeute: 769.4 mg (3.12 mmol), 33%, weiß-gelbe Kristalle, Smp.: 55°C
C₁₅H₁₈O₃ [246.3061]

IR (KBr): 3028, 2924, 2852, 1752, 1496, 1452, 1356, 1236, 1112, 1088

¹H-NMR: (400 MHz)
7.39-7.23 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.6 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.51 (dd, J = 4 Hz, 1H, H-5), 4.36 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.15 (s, 1H, H-1), 3.3-3.18 (m, 1H, H-3), 2.54 (dd, J = 8 Hz, 1H, H-2), 2.33-2.24 (m, 2H, H-7), 2.23-2.11 (m, 1H, H-4(ax)), 1.83-1.72 (m, 1H, H-4(ax)), 0.97 (s, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (100 MHz)
215.12 (C-6), 138.08 (C-11), 128.44 (C-16, C-14, C-12), 127.71 (C-15, C-13), 78.12 (C-5), 77.04 (C-1), 75.49 (C-3), 70.9 (C-10), 40.1 (C-2), 38.29 (C-7), 34.61 (C-4), 14.17 (C-9)

MS (RT): 246 (M⁺, 3), 218 (4), 163 (19), 155 (27), 140 (100), 131 (9), 107 (16)

4-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **rac 124**

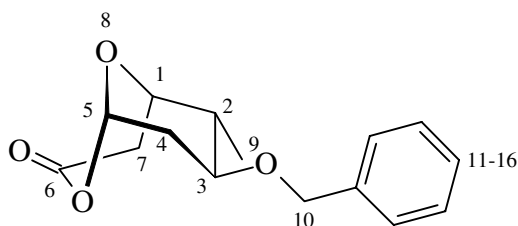
Ausbeute: 820.1 mg (3.33 mmol), 36%, weiße Kristalle, Smp.: 37°C
 $C_{15}H_{18}O_3$ [246.3061]

IR (CHCl₃): 3088, 2960, 2852, 1752, 1496, 1452, 1364, 1112, 1036

¹H-NMR: (400 MHz)
 7.4-7.22 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.82 (d, J = 6 Hz, 1H, H-5), 4.59 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.87 (d, J = 4 Hz, 1H, H-1), 3.35-3.21 (m, 1H, H-3), 2.63 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-4), 2.21-2 (m, 3H, H-7, H-2(ax)), 1.97-1.88 (m, 1H, H-2(eq)), 1.07 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (100 MHz)
 213.62 (C-6), 138.11 (C-11), 128.46 (C-16, C-14, C-12), 127.69 (C-15, C-13), 80.46 (C-5), 75.86 (C-1), 73.95 (C-3), 70.9 (C-10), 42.04 (C-7), 41.64 (C-4), 34.61 (C-2), 12.36 (C-9)

MS (RT): 249 (2), 248 (2), 230 (3), 157 (65), 156 (1), 148 (100), 141 (34)

6-Methyl-7β-benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on **rac 125**

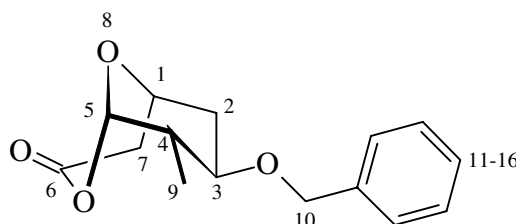
500 mg des Ketones **rac 123** (2.03 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift **E7** einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit 1.002 g *m*-CPBA (70%ig, 4.06 mmol) und 406.5 mg KHCO₃ (4.06 mmol) unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt spontan ab und man kann nach 4h mit der Aufarbeitung beginnen.

Ausbeute: 265.8 mg (1.01 mmol), 50%, weiße Kristalle, Smp.: 71°C
 $C_{15}H_{18}O_4$ [262.3055]

IR (KBr): 2960, 2896, 1728, 1496, 1400, 1360, 1244, 1100,

$^1\text{H-NMR}$:	(400 MHz) 7.41-7.25 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.87 (t, $J = 2$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (q, $J = 4$ Hz, 1H, H-1), 3.46 (dt, $J = 4$ Hz, 1H, H-3), 2.87 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H, H-7), 2.68-2.52 (m, 1H, H-7), 2.28- 2.15 (m, 1H, H-2), 1.78 (dtd, $J = 3, 11$ Hz, 2H, H-4), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)
$^{13}\text{C-NMR}$:	(100 MHz) 166.48 (C-6), 137.87 (C-11), 128.5 (C-16, C-12), 127.9 (C-14), 127.7 (C-15, C-13), 99.55 (C-5), 72.47 (C-1), 72.38 (C-3), 71.3 (C-10), 40.12 (C-2), 36.76 (C-7), 29.87 (C-4), 13.73 (C-9)
MS (80°C):	191 (1), 190 (7), 172 (10), 171 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 100), 163 (8)

8-Methyl-7 β -benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on *rac* **126**



500 mg des Ketones *rac* **124** (2.03 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift **E7** einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit 1.002 g *m*-CPBA (70%ig, 4.06 mmol) und 406.5 mg KHCO_3 (4.06 mmol) unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt spontan ab und man kann nach 4h mit der Aufarbeitung beginnen.

Ausbeute: 367.9 mg (1.4 mmol), 69%, weiße Kristalle, Smp.: 73°C
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [262.3055]

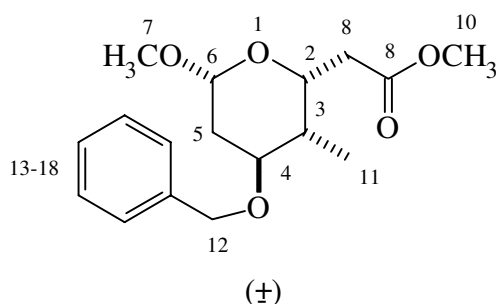
IR (KBr): 2944, 2892, 1736, 1452, 1368, 1232, 1052

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
7.4-7.24 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.59 (s, 1H, H-5), 4.62 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.59-4.55 (m, 1H, H-1), 4.48 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 3.48 (dt, $J = 5$ Hz, 1H, H-3), 3.04 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H, H-7), 2.43 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H-7), 2.2-2.1 (m, 1H, H-2), 2.04-1.92 (m, 2H, H-4), 1.17 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 166.43 (C-6), 137.88 (C-11), 128.52 (C-16, C-12), 127.94 (C-14),
 127.73 (C-15, C-13), 102.72 (C-5), 72.45 (C-3), 71.51 (C-10),
 68.25 (C-1), 42.38 (C-4), 36.21 (C-7), 35.07 (C-2), 13.07 (C-9)

MS (70°C): 262 (M^+ , 2), 177 (9), 172 (9), 171 (100), 170 (9), 156 (18)

4-Benzoyloxy-6-methoxy-3-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester rac 127



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 231.7 mg Lacton **rac 125** (0.9 mmol) vorgelegt und der sauren Methanolyse unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt nach 5h vollständig ab.

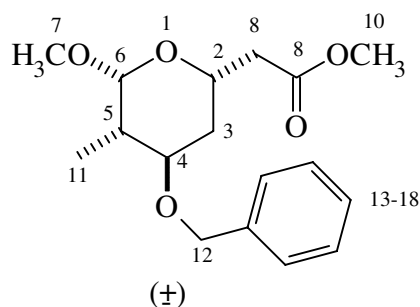
Ausbeute: 190.3 mg (0.62 mmol), 69%, farbloses Öl
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ [308.3746]

IR (kap. Film): 2956, 2936, 1740, 1496, 1436, 1300, 1192, 1040

^1H -NMR: (400 MHz)
 7.39-7.24 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.7 (dd, $J = 3, 10$ Hz, 1H, H-6), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.53 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.48-4.41 (m, 1H, H-2), 3.7 (s, 3H, H-10), 3.63 (q, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 3.45 (s, 3H, H-7), 2.66 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H, H-7), 2.39 (dd, $J = 5, 10$ Hz, 1H, H-7), 1.97-1.85 (m, 2H, H-5, H-3), 1.72-1.59 (m, 1H, H-5), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-11)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 171.8 (C-9), 138.54 (C-13), 128.41 (C-18, C-14), 127.58 (C-16),
 127.4 (C-17, C-15), 100.4 (C-6), 78.38 (C-2), 70.44 (C-12), 69.6 (C-4), 56.24 (C-10), 51.62 (C-7), 37.52 (C-8), 34.35 (C-3), 31.38 (C-5), 10.94 (C-11)

MS (RT): 308 (M^+ , 9), 307 (1), 230 (3), 169 (12), 92 (33), 91 (100), 69 (11)

4-Benzoyloxy-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester rac 128

Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 325 mg Lacton **rac 126** (1.24 mmol) vorgelegt und der sauren Methanolyse unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt nach 3h vollständig ab.

Ausbeute: 238.4 mg (0.77 mmol), 62%, farbloses Öl
 $C_{17}H_{24}O_5$ [308.3746]

IR (kap. Film): 3028, 2948, 2924, 2880, 1740, 1496, 1436, 1352, 1216, 1164, 1048

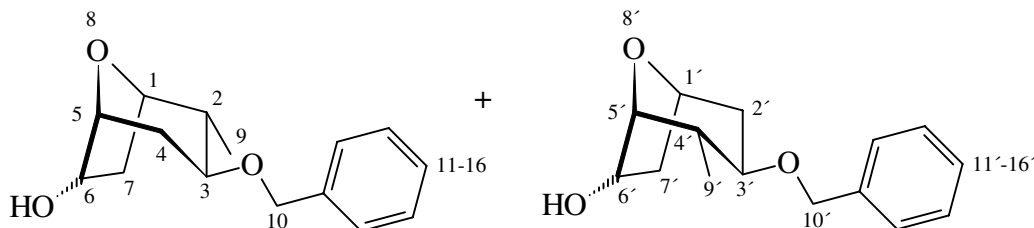
1H -NMR: (400 MHz)
 7.4-7.25 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-6), 4.56 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.53 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.36-4.24 (m, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.62 (q, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 3.45 (s, 3H, H-7), 2.65 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, H-8), 2.47 (dd, $J = 5, 15$ Hz, 1H, H-8), 2.37-2.04 (m, 1H, H-5), 1.75 (dt, $J = 3, 14$ Hz, 1H, H-3), 1.6 (dtd, $J = 3, 11$ Hz, 1H, H-3), 0.94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-11)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 171.48 (C-9), 138.58 (C-13), 128.41 (C-18, C-14), 127.57 (C-16), 127.41 (C-17, C-15), 101.51 (C-6), 77.88 (C-2), 70.43 (C-12), 68.15 (C-4), 56.38 (C-10), 51.59 (C-7), 40.6 (C-8), 36.65 (C-5), 30.67 (C-3), 10 (C-11)

MS (RT): 308 (M^+ , 4), 185 (2), 148 (6), 119 (6), 92 (9), 91 (100), 81 (4), 65 (4)

(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **121** und

(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **122**



5.243 g Benzylether *rac* **82** (23 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH **E9** umgesetzt.

Variationen: *Stufe I*: Es werden 12.79 ml (+)- α -Pinen (80.5 mmol; 3.5 eq) mit 3.197 ml BH₃·S(CH₃)₂ (10 m Lösung, 31.97 mmol; 1.39 eq) umgesetzt.

Stufe 2: Temperaturführung bei der asymmetrischen Hydroborierung:
8 d bei -15°C, dann 6 d bei -3°C

Nach 14 d kann mit der Aufarbeitung begonnen werden, obwohl noch (-)-(Ipc)₂BH-Kristalle zu erkennen sind, denn es wurde ein großer Überschuss an Hydroborierungsreagenz eingesetzt.

Ausbeute: 4.588 g (18.5 mmol), 80%, gelbliches Öl
C₁₅H₂₀O₃ [248.322]

IR (CHCl₃): 3592, 3000, 2956, 2872, 1496, 1452, 1352, 1228, 1092, 1040

¹H-NMR: (400 MHz)
7.43-7.23 (m, 10H, H-16, H-16', H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12'), 4.59 (dd, J = 4, 8 Hz, 3H, H-5, H-5', H-1), 4.39 (d, J = 12 Hz, 2H, H-10), 4.29-4.19 (m, 3H, H-10, H-7'), 4.1 (d, J = 6 Hz, 1H, H-7), 3.95 (d, J = 3 Hz, 1H, H-7), 3.48 (q, J = 7 Hz, 1H, H-3), 3.09-2.91 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.28 (s, br., 2H, OH), 2.15-1.99 (m, 2H, H-2, H-2'), 1.94-1.73 (m, 4H, H-4, H-4'), 1.05 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9'), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

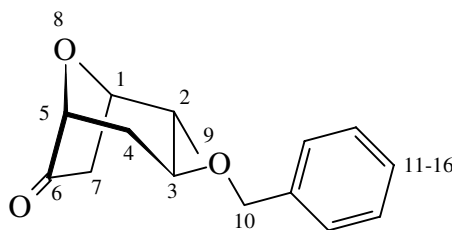
¹³C-NMR: (100 MHz)
138.47 (C-11), 128.42 (C-16, C-14, C-12), 127.67 (C-15, C-13), 87.53 (C-6), 83.04 (C-5), 79.47 (C-1), 75.82 (C-3'), 74.99 (C-3), 70.57 (C-10'), 70.45 (C-10), 41.63 (C-7), 40.61 (C-2'), 40.11 (C-2), 37.24 (C-4'), 34.32 (C-4), 14.04 (C-9), 13.94 (C-9')

MS (80°C): 248 (M⁺, 1), 157 (4), 142 (17), 124 (9), 91 (100), 84 (10), 65 (9)

(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-**123** und
(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (-)-**124**

4.522 g des Alkoholgemisches **121** / **122** (18.4 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation **E6** mit 18.4 g PCC (auf Silicagel; ca. 2 mmol/g) (36.8 mmol) über Nacht umgesetzt. Diesmal lassen sich die beiden Strukturisomere schon auf dieser Stufe durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) trennen.

(+)-(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (-)-**123**



Ausbeute: 1.6822 g (6.83 mmol), 37%, weiße Kristalle, Smp.: 73°C
C₁₅H₁₈O₃ [246.3061]

IR (KBr): 3032, 2980, 2944, 2916, 1752, 1452, 1352, 1176, 1108, 1084, 1024

¹H-NMR: (400 MHz)
7.38-7.23 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.6 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.51 (dd, J = 4 Hz, 1H, H-5), 4.36 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.18-4.12 (m, 1H, H-1), 3.25 (dt, J = 5 Hz, 1H, H-3), 2.53 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-2), 2.28 (d, J = 15 Hz, 2H, H-7), 2.22-2.1 (m, 1H, H-4), 1.84-1.72 (m, 1H, H-4), 0.97 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

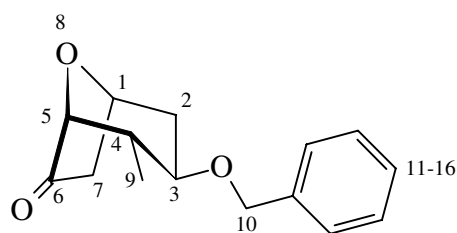
¹³C-NMR: (100 MHz)
215.12 (C-6), 138.09 (C-11), 128.44 (C-16, C-14, C-12), 127.71 (C-15, C-13), 78.12 (C-5), 77.05 (C-1), 75.49 (C-3), 70.9 (C-10), 40.11 (C-2), 38.29 (C-7), 31.43 (C-4), 14.18 (C-9)

MS (50°C): 246 (M⁺, 3), 218 (5), 163 (25), 155 (33), 140 (100)

HRMS: C₁₅H₁₈O₃
ber.: 246.1256 gef.: 246.1256

Drehwert: [α]_D²⁰ = +67.01° (c=1, CHCl₃)

(-)-(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3β-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-one (-)-**124**



Ausbeute: 1.8249 g (7.41 mmol), 40%, hellgelbes Öl
 $C_{15}H_{18}O_3$ [246.3061]

IR (kap. Film): 3028, 2964, 2896, 2876, 1752, 1496, 1452, 1364, 1112, 1076

1H -NMR: (400 MHz)
 7.4-7.2 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.87-4.77 (m, 1H, H-5), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 3.85 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-1), 3.3 (dt, $J = 5$ Hz, 1H, H-3), 2.63 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H, H-4), 2.15 (d, $J = 18$ Hz, 2H, H-7), 2.11-2.02 (m, 1H, H-2), 1.96-1.87 (m, 1H, H-2), 1.08 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

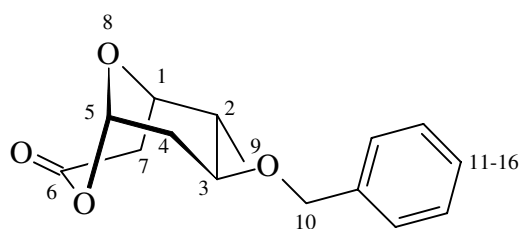
^{13}C -NMR: (100) MHz
 213.53 (C-6), 138.02 (C-11), 128.37 (C-16, C-14, C-12), 127.42 (C-15, C-13), 80.37 (C-5), 75.77 (C-1), 73.86 (C-3), 70.93 (C-10), 41.95 (C-7), 41.55 (C-4), 35.62 (C-2), 12.27 (C-9)

MS (50°C): 246 (M^+ , 4), 190 (3), 177 (33), 161 (2), 155 (17), 140 (100)

HRMS: $C_{15}H_{18}O_3$
 ber.: 246.1256 gef.: 246.1256

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -31.4^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

(-)-(1*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-6-Methyl-7β-benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**125**



1.595 g des Ketones (-)-**123** (6.5 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift **E7** einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit 3.2 g *m*-CPBA (70%ig, 13 mmol) und 1.3 g KHCO₃ (13 mmol) unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt schon über Nacht vollständig ab.

Ausbeute: 1.474 g (5.62 mmol), 87%, weiße Kristalle, Smp.: 81°C
C₁₅H₁₈O₄ [262.3055]

IR (KBr): 2984, 2900, 1740, 1720, 1496, 1376, 1244, 1100, 1068

¹H-NMR: (400 MHz)
7.4-7.24 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.86 (s, 1H, H-5), 4.61 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.28 (q, J = 4 Hz, 1H, H-1), 3.47 (dt, J = 5, 6 Hz, 1H, H-3), 2.87 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-7), 2.62 (dd, J = 15 Hz, 1H, H-7), 2.59-2.52 (m, 1H, H-4), 2.27-2.14 (m, 2H, H-2), 1.78 (dtd, J = 3, 11 Hz, 1H, H-4), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

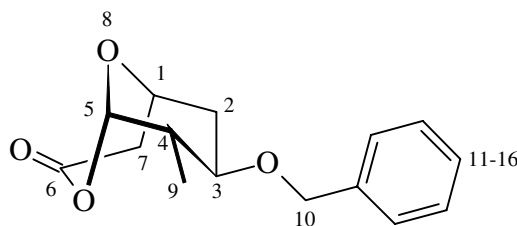
¹³C-NMR: (100 MHz)
166.46 (C-6), 137.88 (C-11), 128.51 (C-16, C-12), 127.61 (C-14), 127.56 (C-15, C-13), 99.55 (C-5), 72.48 (C-1), 72.4 (C-3), 71.31 (C-10), 40.13 (C-2), 36.78 (C-4), 29.88 (C-7), 13.74 (C-9)

MS (RT): 190 (1), 172 (2), 171 (M⁺-C₇H₇, 17), 130 (5), 92 (1), 91 (100), 77 (2), 65 (7)

HRMS: C₁₅H₁₈O₄
ber.: 262.1205 gef.: 262.1201

Drehwert: [α]_D²⁰ = -4.98° (c = 1, CHCl₃)

(-)-(1*S*,5*S*,7*S*,8*S*)-8-Methyl-7 α -benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**126**



1.68 g des Ketones (-)-**124** (6.8 mmol) werden gemäß der exemplarische Arbeitsvorschrift **E7** einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit 3.36 g *m*-CPBA (70%ig, 13.6 mmol) und 1.36 g KHCO_3 (13.6 mmol) unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt schon über Nacht vollständig ab.

Ausbeute: 1.566 mg (5.97 mmol), 88%, weiße, wachsartige Kristalle,
Smp.: 45°C
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [262.3055]

IR (KBr): 3028, 2968, 2932, 2876, 1744, 1496, 1452, 1356, 1232, 1056, 1032

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
7.4-7.25 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.58 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.62 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.6-4.52 (m, 1H, H-1), 4.47 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 3.53-3.43 (m, 1H, H-3), 3.05 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, H-7), 2.43 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H-7), 2.16 (dq, $J = 2, 7, 11$ Hz, 1H, H-2), 2.04- 1.92 (m, 2H, H-4, H-2), 1.77 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)

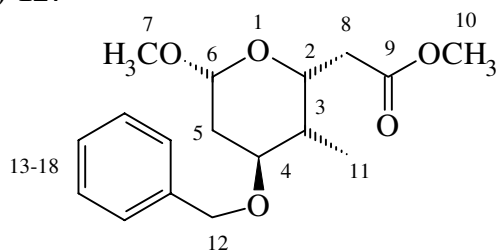
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
166.56 (C-6), 138.03 (C-11), 128.67 (C-16, C-12), 127.87 (C-14), 127.76 (C-15, C-13), 102.87 (C-5), 72.6 (C-3), 71.67 (C-10), 68.4 (C-1), 42.53 (C-4), 36.37 (C-2), 35.22 (C-7), 13.22 (C-9)

MS (RT): 262 (M^+ , 2), 216 (2), 177 (9), 171 (100), 156 (16)

HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$
ber.: 262.1205 gef.: 262.1205

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -103.43^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

(-)-(2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester (-)-**127**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 1.33 g Lacton (-)-**125** (5.09 mmol) vorgelegt und der sauren Methanolyse unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt nach 4h vollständig ab.

Ausbeute: 1.355 g (4.39 mmol), 86%, farbloses Öl
 $C_{17}H_{24}O_5$ [308.3746]

IR (kap. Film): 3028, 2956, 2936, 1740, 1496, 1436, 1300, 1192, 1144, 1040

1H -NMR: (400 MHz)
 7.4-7.3 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.71 (dd, $J = 3, 6$ Hz, 1H, H-6), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.52 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.48-4.42 (m, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-10), 3.63 (q, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 3.46 (s, 3H, H-7), 2.66 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H, H-8), 2.39 (dd, $J = 5, 10$ Hz, 1H, H-8), 1.97-1.83 (m, 2H, H-5, H-3), 1.64 (s, $J = 3, 10$ Hz, 1H, H-5), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-11)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 171.8 (C-9), 138.54 (C-13), 128.42 (C-18, C-14), 127.58 (C-16), 127.4 (C-17, C-15), 100.4 (C-6), 78.38 (C-2), 70.44 (C-12), 69.6 (C-4), 56.24 (C-10), 51.63 (C-7), 37.52 (C-8), 34.35 (C-3), 31.38 (C-5), 10.94 (C-11)

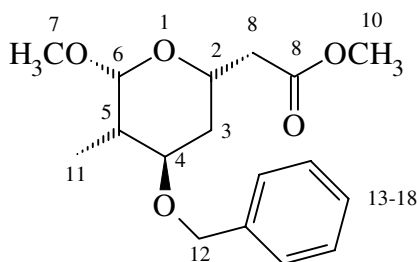
MS (RT): 308 (M^+ , 5), 230 (1), 185 (4), 170 (5), 91 (100), 77 (2), 65 (6)

HRMS: $C_{17}H_{24}O_5$
 ber.: 308.1624 gef.: 308.1613

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -17.41^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

Enantiomerenreinheit: 93% ee (1H -NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

(-)-(2*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-essigsäuremethylester (-)-**128**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E8** werden 1.3722 g Lacton (-)-**126** (5.23 mmol) der sauren Methanalyse unterworfen. Diesmal reagiert das Edukt nach 3h vollständig ab.

Ausbeute: 983.2 mg (3.19 mmol), 61%, farbloses Öl
 $C_{17}H_{24}O_5$ [308.3746]

IR (kap. Film): 3028, 2948, 2920, 1740, 1496, 1436, 1352, 1300, 1252, 1164, 1048

1H -NMR: (400 MHz)
 7.41-7.32 (m, 5H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 4.75 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-6), 4.57 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.53 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-12), 4.37-4.25 (m, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.62 (q, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 3.44 (s, 3H, H-7), 2.66 (dd, $J = 8, 12$ Hz, 1H, H-8), 2.47 (dd, $J = 6, 16$ Hz, 1H, H-8), 2.17-2.07 (m, 1H, H-5), 1.76 (dt, $J = 2, 14$ Hz, 1H, H-3), 1.65-1.51 (m, 1H, H-3), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-11)

^{13}C -NMR: (100 MHz)
 171.5 (C-9), 138.59 (C-13), 128.42 (C-18, C-14), 127.58 (C-16), 127.42 (C-17, C-15), 101.52 (C-6), 77.89 (C-2), 70.44 (C-12), 68.15 (C-4), 56.4 (C-10), 51.6 (C-7), 40.61 (C-8), 36.65 (C-5), 30.68 (C-3), 10.01 (C-11)

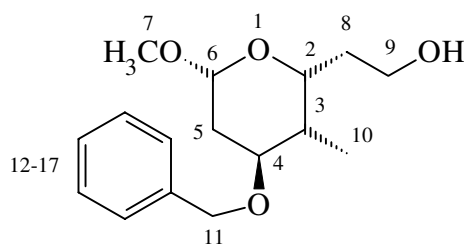
MS (60°C): 308 (M^+ , 4), 185 (2), 170, (3), 148 (6), 91 (100), 81 (4), 65 (5)

HRMS: $C_{17}H_{24}O_5$
 ber.: 308.1624 gef.: 308.1620

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -49.5^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

Enantiomerenreinheit: 87% ee (1H -NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃)

(-)-(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-methoxy-4-Benzoyloxy-5-methyl-6-(2-ethanol)-tetrahydropyran (-)-**131**



Man legt 114 mg LiAlH_4 (3 mmol) vor und suspendiert in 10 ml abs. Diethylether. 842 mg Ester (-)-**127** (2.73 mmol) werden in 5 ml abs. Diethylether gelöst und bei RT langsam zu der LiAlH_4 -Suspension getropft. Bei der Zugabe beginnt die Reaktionslösung gelinde zu siedern. Nach dem Ende der Zugabe zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle, daß das Edukt bereits vollständig abreagiert ist. Es wird 2 h bei RT nachgerührt und dann vorsichtig mit H_2O verdünnt. Man löst den Aluminiumhydroxydniederschlag mit 2N HCl und trennt die organische Phase ab. Danach wird die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Abschließend trocknet man über MgSO_4 , engt ein und reinigt das Rohprodukt durch eine Säulenfiltration ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

Ausbeute: 739.9 mg (2.64 mmol), 97%, farbloses Öl
 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ [280.3642]

IR (kap. Film): 3420, 3028, 2960, 2936, 1496, 1388, 1192, 1144, 1092, 1044

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.4-7.23 (m, 5H, H-17, H-16, H-15, H-14, H-13), 4.52 (dd, $J = 2, 10$ Hz, 1H, H-6), 4.54 (s, 2H, H-11), 4.17 (dt, $J = 2, 7$ Hz, 1H, H-2), 3.88-3.73 (m, 2H, H-9), 3.62 (q, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 3.48 (s, 3H, H-7), 2.4 (s, br., 1H, OH), 2.02-1.88 (m, 2H, H-8, H-3), 1.86-1.73 (m, 1H, H-8), 1.66 (dtd, $J = 3, 10$ Hz, 1H, H-5), 1.59-1.5 (m, 1H, H-5), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-10)

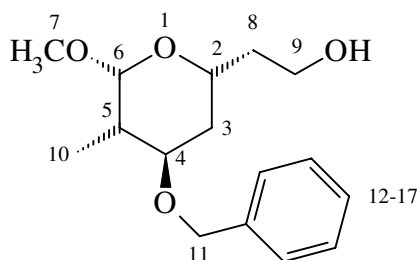
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.55 (C-12), 128.43 (C-17, C-13), 127.61 (C-15), 127.36 (C-16, C-14), 100.49 (C-6), 78.53 (C-2), 72.75 (C-4), 70.49 (C-11), 61.66 (C-9), 56.38 (C-7), 35.42 (C-3), 34.69 (C-8), 31.27 (C-5), 11.09 (C-10)

MS (RT): 280 (M^+ , 1), 177 (4), 148 (13), 119 (7), 91 (100), 81 (3), 65 (5)

HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ ber.: 280.1675 gef.: 280.1686

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.94^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-methoxy-3-methyl-4-Benzoyloxy-6-(2-ethanol)-tetrahydropyran
 (-)-**131 b**



Die Umsetzung erfolgt analog zum anderen Strukturisomer.

Es werden 743.5 mg Ester (-)-**128** (2.41 mmol) mit 100.8 mg LiAlH₄ (2.66 mmol) reduziert. Diesmal kann bereits nach 1 h aufgearbeitet werden. Auch bei dieser Umsetzung reinigt man das Rohprodukt durch eine Säulenfiltration (Et₂O/PE).

Ausbeute: 596.8 mg (2.13 mmol), 88%, weiße Kristalle, Smp.: 52°C
 C₁₆H₂₄O₄ [280.3642]

IR (CHCl₃): 3416, 3064, 3028, 2920, 2876, 1640, 1600, 1496, 1452, 1388, 1128, 1092, 1052

¹H-NMR: (400 MHz)
 7.42-7.23 (m, 5H, H-17, H-16, H-15, H-14, H-13), 4.77 (d, J = 2 Hz, 1H, H-6), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H, H-11), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1H, H-11), 4.13-4.02 (m, 1H, H-2), 3.83 (t, J = 5 Hz, 2H, H-9), 3.61 (q, J = 3 Hz, 1H, H-4), 3.48 (s, 3H, H-7), 2.52 (s, br., 1H, OH), 2.19-2.07 (m, 1H, H-5), 1.9-1.68 (m, 2H, H-8), 1.67-1.58 (m, 2H, H-3), 0.95 (d, J = 7 Hz, 3H, H-10)

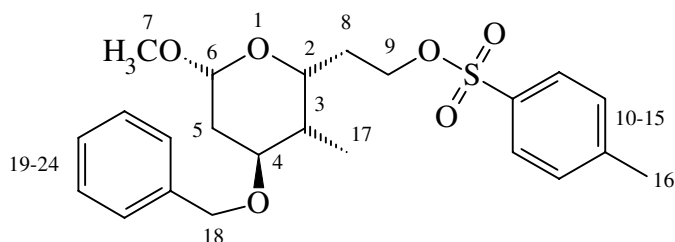
¹³C-NMR: (100 MHz)
 138.6 (C-12), 128.42 (C-17, C-13), 127.59 (C-15), 127.36 (C-16, C-14), 101.59 (C-6), 78.14 (C-2), 71.25 (C-4), 70.46 (C-11), 61.05 (C-9), 56.56 (C-7), 37.67 (C-8), 36.43 (C-5), 31.17 (C-3), 9.92 (C-10)

MS (RT): 280 (M⁺, 4), 165 (2), 148 (11), 119 (7), 91 (100), 72 (4), 65 (5)

HRMS: C₁₆H₂₄O₄
 ber.: 280.1675 gef.: 280.1672

Drehwert: [α]_D²⁰ = -43.56° (c = 1, CHCl₃)

(-)-(2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-methoxy-4-Benzoyloxy-5-methyl-6-(2-paratoluolsulfonsäure-ethylester)-tetrahydropyran (-)-**132**



Man legt 612.1 mg Alkohol (-)-**131** (2.18 mmol) vor und löst in 6.5 ml abs. CH₂Cl₂. Danach werden langsam 0.33 ml Triethylamin (2.4 mmol) bei RT hinzugegeben. Man rührt ca. 10 min bei RT und gibt dann 873 mg Paratoluolsulfonsäurechlorid (4.6 mmol) portionsweise im Stickstoffgegenstrom zu. Es wird über Nacht bei RT gerührt und am nächsten Morgen mit der Aufarbeitung begonnen. Dazu verdünnt man mit H₂O und säuert mit verd. H₂SO₄ an. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über MgSO₄, engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 876.9 mg (2.02 mmol), 93%, weiße Kristalle, Smp.: 69°C
C₂₃H₃₀O₆S [434.5536]

IR (KBr): 2960, 2900, 1496, 1464, 1388, 1356, 1176, 1148, 1096, 1048

¹H-NMR: (400 MHz)
7.79 (d, J = 5 Hz, 2H, H-15, H-11), 7.42-7.21 (m, 7H, H-24, H-23, H-22, H-21, H-20, H-14, H-12), 4.55-4.47 (m, 3H, H-18, H-6), 4.27-4.09 (m, 2H, H-9), 4.01 (dt, J = 2, 11 Hz, 1H, H-2), 3.59 (q, J = 3 Hz, 1H, H-4), 3.34 (s, 3H, H-7), 2.42 (s, 3H, H-16), 1.97-1.80 (m, 2H, H-8, H-3), 1.79-1.66 (m, 2H, H-8, H-5), 1.65-1.51 (m, 1H, H-5), 0.89 (d, J = 7 Hz, 3H, H-17)

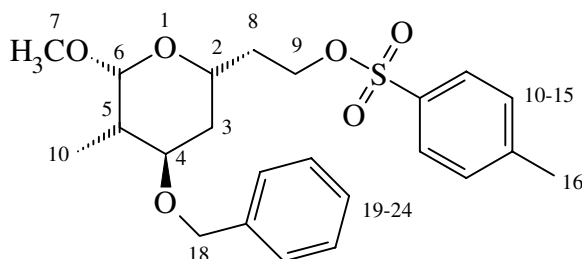
¹³C-NMR: (100 MHz)
144.67 (C-10), 138.55 (C-19), 133.15 (C-13), 129.83 (C-15, C-11), 128.45 (C-14, C-12), 127.93 (C-24, C-20), 127.63 (C-22), 127.4 (C-23, C-21), 100.27 (C-6), 78.42 (C-2), 70.47 (C-18), 68.44 (C-4), 67.58 (C-9), 56.2 (C-7), 34.87 (C-3), 32 (C-8), 31.43 (C-5), 21.6 (C-16), 10.81 (C-17)

MS (140°C): 434 (M⁺, 2), 325 (1), 296 (3), 171 (5), 124 (7), 91 (100), 65 (6)

HRMS: C₂₃H₃₀O₆S
ber.: 434.1763 gef.: 434.1767

Drehwert: [α]_D²⁰ = -6.67° (c = 1, CHCl₃)

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-methoxy-3-methyl-4-Benzoyloxy-6-(2-paratoluolsulfonsäure-ethylester)-tetrahydropyran (-)-**131 b**



Die Umsetzung erfolgt analog zum anderen Strukturisomer.

Es werden 470.6 mg Alkohol (-)-**131 b** (1.68 mmol) mit 0.26 ml Triethylamin (1.85 mmol) und 672.9 mg Paratoluolsulfonsäurechlorid (3.5 mmol) über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt kann ebenfalls durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt werden.

Ausbeute: 655.1 mg (1.51 mmol), 90%, weiße Kristalle, Smp.: 53°C
C₂₃H₃₀O₆S [434.5536]

IR (KBr): 2956, 2924, 1468, 1388, 1356, 1176, 1128, 1100, 1068

¹H-NMR: (400 MHz)
7.78 (d, J = 7 Hz, 2H, H-15, H-11), 7.4-7.23 (m, 7H, H-24, H-23, H-22, H-21, H-20, H-14, H-12), 4.63 (d, J = 2 Hz, 1H, H-6), 4.52 (s, 2H, H-18), 4.3-4.19 (m, 1H, H-8), 4.14 (qn, J = 5 Hz, 1H, H-2), 3.96-3.86 (m, 1H, H-8), 3.57 (q, J = 3 Hz, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, H-7), 2.42 (s, 3H, H-16), 2.14-2.02 (m, 1H, H-5), 1.88-1.78 (m, 2H, H-8), 1.63-1.54 (m, 1H, H-3), 1.49 (dtd, J = 3, 11 Hz, 1H, H-3), 0.89 (d, J = 7 Hz, 3H, H-17)

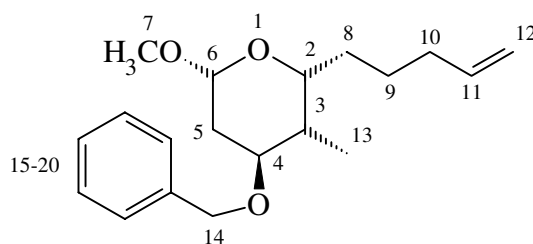
¹³C-NMR: (100 MHz)
144.67 (C-10), 138.56 (C-19), 133.14 (C-15, C-11), 129.44 (C-14, C-12), 127.94 (C-24, C-20), 127.61 (C-22), 127.4 (C-23, C-21), 101.35 (C-6), 78 (C-2), 70.45 (C-18), 67.15 (C-4), 67.07 (C-9), 56.39 (C-7), 36.53 (C-5), 35 (C-8), 31.03 (C-3), 21.59 (C-16), 9.82 (C-17)

MS (130°C): 434 (M⁺, 3), 326 (2), 296 (5), 148 (8), 119 (6), 91 (100), 65 (4)

HRMS: C₂₃H₃₀O₆S ber.: 434.1763 gef.: 434.1764

Drehwert: [α]_D²⁰ = -28° (c=1, CHCl₃)

(-)-(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-Methoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-pent-4-enyl-tetrahydropyran (-)-**133**



808 mg Tosylat (-)-**132** (1.86 mmol) werden mit einer Spatelspitze HgCl_2 vorgelegt und in 15 ml abs. Diethylether gelöst. Danach kühlt man die Lösung auf -5°C ab und tropft bei dieser Temperatur 7.44 ml Allylmagnesiumbromid-Lösung (1M Lösung in Et_2O , 7.44 mmol) zu. Es wird 1 h bei -5°C gerührt, dann langsam auf $+5^\circ\text{C}$ erwärmt. Ist das Edukt vollständig umgesetzt, hydrolisiert man mit verd. HCl und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

Ausbeute: 436.8 mg (1.43 mmol), 77%, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [304.4295]

IR (kap. Film): 3064, 3028, 2936, 2860, 1640, 1496, 1452, 1344, 1192, 1096

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.38-7.23 (m, 5H, H-20, H-19, H-18, H-17, H-16), 5.88-5.75 (m, 1H, H-11), 5.01-4.95 (m, 1H, H-12), 4.65 (dd, $J = 1, 7$ Hz, 1H, H-6), 4.55 (s, 2H, H-14), 3.92-3.83 (m, 1H, H-2), 3.6 (q, $J = 3$ Hz, 1H, H-4), 3.49 (s, 3H, H-7), 2.08 (q, $J = 7$ Hz, 2H, H-10), 1.92 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-5(ax)), 1.83-1.73 (m, 1H, H-3), 1.69-1.54 (m, 3H, H-8, H-5(eq)), 1.48-1.31 (m, 2H, H-9), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-13)

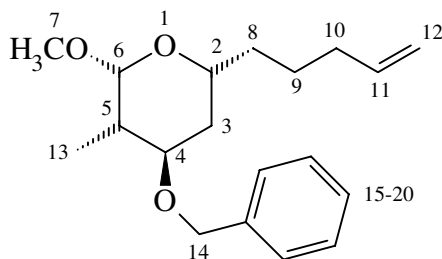
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.86 (C-11), 138.74 (C-15), 128.41 (C-20, C-16), 127.54 (C-18), 127.32 (C-19, C-17), 114.49 (C-12), 100.38 (C-6), 78.92 (C-2), 72.79 (C-4), 70.41 (C-14), 56.25 (C-7), 34.98 (C-3), 33.78 (C-10), 31.82 (C-8), 31.58 (C-5), 25.53 (C-9), 10.9 (C-13)

MS (RT): 304 (M^+ , 3), 196 (3), 177 (2), 148 (12), 91 (100), 81 (5), 65 (5)

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ ber.: 304.2038 gef.: 304.2038

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.55^\circ$ (c = 1, CHCl_3)

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-Methoxy-3-methyl-4-benzyloxy-6-pent-4-enyl-tetrahydropyran
 (-)-**133 b**



Die Umsetzung erfolgt analog zum anderen Strukturisomer.

Es werden 609.1 mg Tosylat (-)-**132 b** (1.4 mmol) mit 5.61 ml Allylmagnesiumbromid-Lösung (1m Lösung in Diethylether, 5.61 mmol) umgesetzt.

Das Rohprodukt reinigt man auch in diesem Fall durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 313.8 mg (1.03 mmol), 74%, farblose Flüssigkeit
 C₁₉H₂₈O₃ [304.4295]

IR (kap. Film): 3064, 3028, 2972, 2920, 1640, 1496, 1452, 1388, 1216, 1128

¹H-NMR: (400 MHz)
 7.39-7.21 (m, 5H, H-20, H-19, H-18, H-17, H-16), 5.87-5.75 (m, 1H, H-11), 5.06-4.9 (m, 1H, H-12), 4.72 (d, J = 3 Hz, 1H, H-6), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H, H-14), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1H, H-14), 3.85-3.74 (m, 1H, H-2), 3.59 (q, J = 3 Hz, 1H, H-4), 3.47 (s, 3H, H-7), 2.17-1.98 (m, 3H, H-10, H-5), 1.7-1.36 (m, 6H, H-9, H-8, H-3), 0.94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-13)

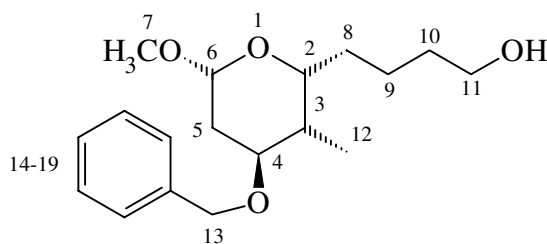
¹³C-NMR: (100 MHz)
 138.89 (C-11), 138.77 (C-15), 128.4 (C-20, C-16), 127.53 (C-18), 127.34 (C-19, C-17), 114.45 (C-12), 101.42 (C-6), 78.5 (C-2), 71.2 (C-4), 70.39 (C-14), 56.36 (C-7), 36.61 (C-5), 35.36 (C-10), 33.74 (C-8), 31.36 (C-3), 25 (C-9), 9.99 (C-13)

MS (RT): 304 (M⁺, 3), 171 (2), 148 (14), 119 (8), 91 (100), 77 (2), 65 (4)

HRMS: C₁₉H₂₈O₃
 ber.: 304.2038 gef.: 304.2043

Drehwert: [α]_D²⁰ = -42.69° (c = 1, CHCl₃)

(-)-(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-Methoxy-4-Benzoyloxy-5-methyl-6-(butan-4-ol)-tetrahydropyran
 (-)-**135**



Stufe I: Natriumperjodatspaltung

420.3 mg Olefin (-)-**133** (1.38 mmol) werden vorgelegt und in einem THF/H₂O-Gemisch (9 ml/3 ml) gelöst. Man gibt bei RT einige Tropfen OsO₄ (2.5% in t-BuOH) hinzu und rührt 1 h. Dann werden 650 mg NaIO₄ (3.04 mmol) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit H₂O und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird nicht vollständig entfernt und der Aldehyd **134** in etherischer Lösung (Diethylether) in die nächste Stufe eingesetzt.

Stufe II: Natriumborhydridreduktion

Die etherische Lösung des Aldehyds **134** wird auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit einer NaBH₄-Lösung versetzt. Dazu löst man 57.4 mg NaBH₄ (1.52 mmol) in 3 ml dest. Ethanol. Nach 1 h bei -78°C ist der Aldehyd vollständig zum Alkohol reduziert. Zur Aufarbeitung verdünnt man vorsichtig mit H₂O und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert, abschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Ist das Lösungsmittel entfernt worden, reinigt man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 242.2 mg (0.79 mmol), 57%, farbloses Öl
 C₁₈H₂₈O₄ [308.4179]

IR (kap Film): 3420, 2936, 2864, 1452, 1388, 1192, 1144, 1092, 1048

¹H-NMR: (400 MHz)
 7.42-7.23 (m, 5H, H-19, H-18, H-17, H-16, H-15), 4.65 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H, H-6), 4.53 (s, 2H, H-13), 3.93-3.84 (m, 1H, H-4), 3.65 (t, J = 6 Hz, 2H, H-11), 3.61 (q, J = 3 Hz, 1H, H-2), 3.5 (s, 3H, H-7), 1.92 (d, J = 12 Hz, 1H, H-5(ax)), 1.78 (q, J = 7 Hz, 1H, H-3), 1.75-1.51 (m, 6H, H-10, H-8, H-5(eq), OH), 1.49-1.3 (m, 2H, H-9), 0.93 (d, J = 7 Hz, 3H, H-12)

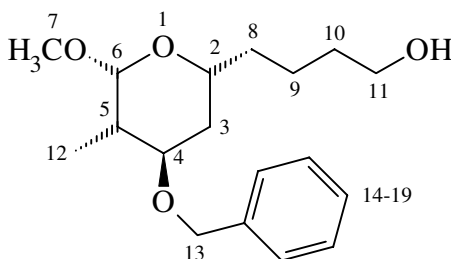
¹³C-NMR: (100 MHz)
 138.72 (C-14), 128.41 (C-19, C-15), 127.55 (C-17), 127.33 (C-18, C-16), 100.42 (C-6), 78.88 (C-2), 72.9 (C-4), 70.42 (C-13), 62.84 (C-11), 56.3 (C-7), 35.01 (C-3), 32.72 (C-8), 32.06 (C-10), 31.55 (C-5), 22.43 (C-9), 10.9 (C-12)

MS (60°C): 217 (M⁺-C₇H₇, 2), 199 (2), 184 (2), 148 (11), 119 (5), 91 (100), 85 (7), 77 (2), 71 (6), 65 (5)

HRMS: $C_{18}H_{28}O_4$
ber.: 308.1988 gef.: 308.1983

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.94^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-Methoxy-3-methyl-4-Benzzyloxy-6-(butan-4-ol)-tetrahydropyran
(-)-**135 b**



Die Umsetzung erfolgt analog zum anderen Strukturisomer.

Es werden 303.9 mg Olefin (-)-**133 b** (0.99 mmol) mit einer katalytischen Menge OsO_4 und 470 mg $NaIO_4$ (2.2 mmol) über Nacht umgesetzt.

Der Aldehyd wird mit 41,2 mg $NaBH_4$ (1.09 mmol) bei $-78^\circ C$ reduziert.

Man reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et_2O/PE).

Ausbeute: 187.6 mg (0.61 mmol), 62%, farbloses Öl
 $C_{18}H_{28}O_4$ [308.4179]

IR (kap. Film): 3416, 2936, 2864, 1452, 1388, 1356, 1212, 1156, 1128, 1092, 1064

1H -NMR: (400 MHz)
7.43-7.24 (m, 5H, H-19, H-18, H-17, H-16, H-15), 4.71 (d, J = 2 Hz, 1H, H-6), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H, H-13), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1H, H-13), 3.86-3.75 (m, 1H, H-4), 3.65 (t, J = 6 Hz, 2H, H-11), 3.6 (q, J = 3 Hz, 1H, H-2), 3.48 (s, 3H, H-7), 2.17-2.06 (m, 1H, H-5), 1.73 (s, br., 1H, OH), 1.68-1.38 (m, 9H, H-10, H-9, H-8, H-5, H-3), 0.94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-12)

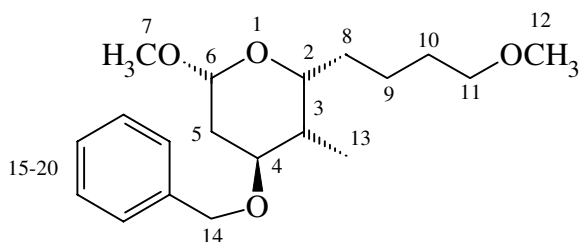
^{13}C -NMR: (100 MHz)
138.73 (C-14), 128.39 (C-19, C-15), 127.53 (C-17), 127.34 (C-18, C-16), 101.47 (C-6), 78.45 (C-2), 71.27 (C-4), 70.4 (C-13), 62.81 (C-11), 56.41 (C-7), 36.57 (C-5), 35.49 (C-8), 32.65 (C-10), 31.31 (C-3), 21.82 (C-9), 9.96 (C-12)

MS ($60^\circ C$): 235 (1), 217 (M^+ - C_7H_7 , 2), 185 (1), 148 (11), 119 (7), 91 (100), 81 (4), 77 (2), 72 (5), 65 (5)

HRMS: $C_{18}H_{28}O_4$
ber.: 308.1988 gef.: 308.1979

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -37.31^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

(-)-(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-Methoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(4-methoxy-butyl)-tetrahydropyran
(-)-**138**



200 mg des Alkohols (-)-**135** (0.65 mmol) werden in 1 ml abs. THF gelöst und im Stickstoffgegenstrom portionsweise mit 58.4 mg NaH (80%ige Dispersion in Mineralöl) (1.95 mmol) versetzt. Nach 5 min gibt man zügig 0.81 ml MeI (13 mmol) zu, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Man rührt über Nacht und überführt die Reaktionslösung am nächsten Tag mit Ether in einen Schütteltrichter. Die Lösung wird zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, dann die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase extrahiert man mit CH₂Cl₂ und abschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Ist das Lösungsmittel entfernt worden, kann das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt werden.

Ausbeute: 126.6 mg (0.39 mmol), 60%, farblose Flüssigkeit
C₁₉H₃₀O₄ [322.4448]

IR (kap. Film): 2936, 2864, 2756, 1496, 1452, 1388, 1192, 1144, 1116, 1096, 1048

¹H-NMR: (400 MHz)
7.43-7.23 (m, 5H, H-20, H-19, H-18, H-17, H-16), 4.65 (dd, J = 2, 10 Hz, 1H, H-6), 4.55 (s, 2H, H-14), 3.93-3.84 (m, 1H, H-2), 3.61 (q, J = 3 Hz, 1H, H-4), 3.5 (s, 3H, H-7), 3.38 (t, J = 5 Hz, 2H, H-11), 3.33 (s, 3H, H-12), 1.92 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5(ax)), 1.8 (q, J = 7 Hz, 1H, H-3), 1.7-1.48 (m, 5H, H-10, H-8, H-5), 1.46-1.31 (m, 2H, H-9), 0.93 (d, J = 7 Hz, 3H, H-13)

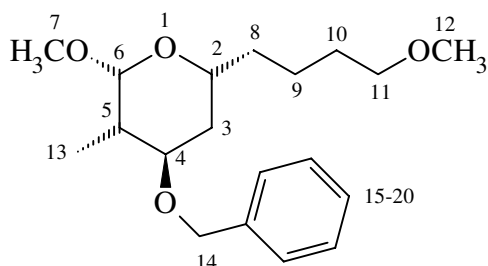
¹³C-NMR: (100 MHz)
138.74 (C-15), 128.4 (C-20, C-16), 127.52 (C-18), 127.32 (C-19, C-17), 100.38 (C-6), 78.88 (C-2), 72.86 (C-4), 72.77 (C-11), 70.39 (C-14), 58.52 (C-12), 56.27 (C-7), 34.91 (C-3), 32.16 (C-8), 31.58 (C-5), 29.62 (C-10), 22.75 (C-9), 10.88 (C-13)

MS (RT): 322 (M⁺, 1), 263 (1), 182 (6), 148 (13), 119 (7), 91 (100), 79 (5), 77 (3), 72 (12), 65 (5)

HRMS: C₁₉H₃₀O₄ ber.: 322.2144 gef.: 322.2146

Drehwert: [α]_D²⁰ = -12.97° (c = 1, CHCl₃)

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-Methoxy-3-methyl-4-benzyloxy-6-(4-methoxy-butyl)-tetrahydropyran
 (-)-**135 b**



185 mg Alkohol (-)-**135 b** (0.59 mmol) werden in 2ml abs. THF gelöst und im Stickstoff-gegenstrom portionsweise mit 35 mg NaBH₄ (80%ige Dispersion in Mineralöl) (1.18 mmol) versetzt. Man erwärmt zum Rückfluß und spritzt nach 5 min zügig 0.37 ml MeI (5.9 mmol) ein. Da nach einer ½ h immer noch Edukt vorhanden ist, werden noch einmal 0.37 ml MeI (5.9 mmol) zugegeben. Nach 2 h ist das Edukt immer noch nicht vollständig abreagiert, darum gibt man noch einmal 17.5 mg NaH (80%ige Dispersion in Mineralöl) (0.59 mmol) zu. Nach einer weiteren Stunde kühlt man auf RT ab und überführt die Reaktionslösung mit Ether in einen Schütteltrichter. Die Lösung wird zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, dann die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase extrahiert man mit CH₂Cl₂ und abschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Ist das Lösungsmittel entfernt worden, kann das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt werden.

Ausbeute: 64.9 mg (0.2 mmol), 34%, farbloses Öl
 C₁₉H₃₀O₄ [322.4448]

IR (CHCl₃): 3000, 2936, 2868, 1720, 1452, 1388, 1196, 1160, 1108, 1064

¹H-NMR: (400 MHz)
 7.42-7.23 (m, 5H, H-20, H-19, H-18, H-17, H-16), 4.72 (d, J = 2 Hz, 1H, H-6), 4.56 (d, J = 12 Hz, 1H, H-14), 4.53 (d, J = 12 Hz, 1H, H-14), 3.85-3.74 (m, 1H, H-2), 3.6 (q, J = 3 Hz, 1H, H-4), 3.48 (s, 3H, H-7), 3.38 (t, J = 6 Hz, 2H, H-11), 3.33 (s, 3H, H-12), 2.18-2.07 (m, 1H, H-5), 1.77-1.33 (m, 8H, H-10, H-9, H-8, H-3), 0.93 (d, J = 7 Hz, 3H, H-13)

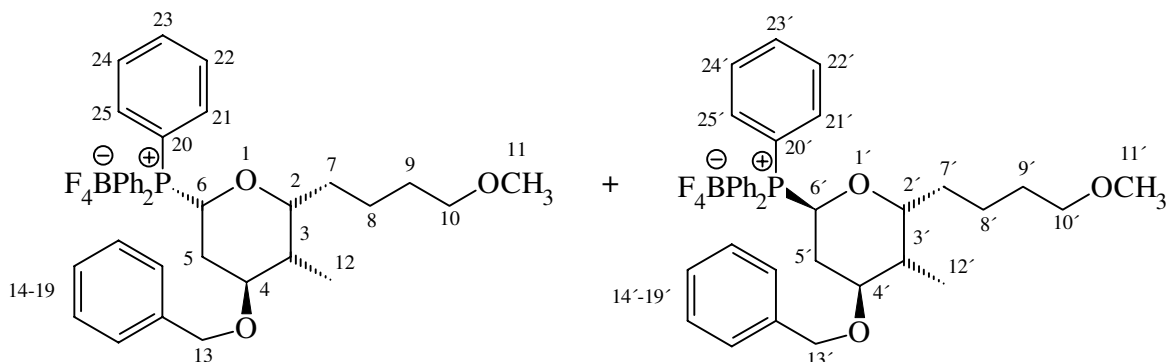
¹³C-NMR: (100 MHz)
 138.77 (C-15), 128.41 (C-20, C-16), 127.52 (C-18), 127.34 (C-19, C-17), 101.43 (C-6), 78.47 (C-2), 72.82 (C-11), 71.25 (C-4), 70.44 (C-14), 58.52 (C-12), 56.38 (C-7), 36.62 (C-5), 35.71 (C-8), 31.31 (C-3), 29.58 (C-10), 22.25 (C-9), 9.99 (C-13)

MS (RT): 322 (M⁺, 2), 249 (2), 182 (1), 148 (15), 119 (9), 91 (100), 81 (4), 77 (2), 72 (11), 65 (4)

HRMS: C₁₉H₃₀O₄
 ber.: 322.2144 gef.: 322.2140

Drehwert: [α]_D²⁰ = -29° (c = 1, CHCl₃)

2-Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat-4-benzyloxy-5-methyl-6-(4-methoxy-butyl)-tetrahydropyran 139



Man legt 50 mg Methylether (-)-**138** (0.16 mmol) mit 54.2 mg Ph_3PHBF_4 (0.16 mmol) vor und heizt vorsichtig an der Ölpumpe aus. Anschließend werden 1.5 ml CH_3CN eingespritzt, wobei die Edukte vollständig in Lösung gehen. Nachdem eine $\frac{1}{2}$ h zum Rückfluß erwärmt worden ist, zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle, daß das Edukt vollständig umgesetzt worden ist. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und mit Diethylether aufgenommen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Man löst das Rohprodukt in wenig CHCl_3 und kristallisiert durch die Zugabe von wenig Diethylether um. Der resultierende weiße Niederschlag wird mehrmals mit Diethylether gewaschen. Abschließend trocknet man im Ölpumpenvakuum, wobei das Produkt stark zu schäumen beginnt.

Ausbeute: 91.1 mg (1.4 mmol), 89%, weißer Kristallschaum, Smp.: 54°C
 $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{BF}_4\text{P}$ [640.5061]

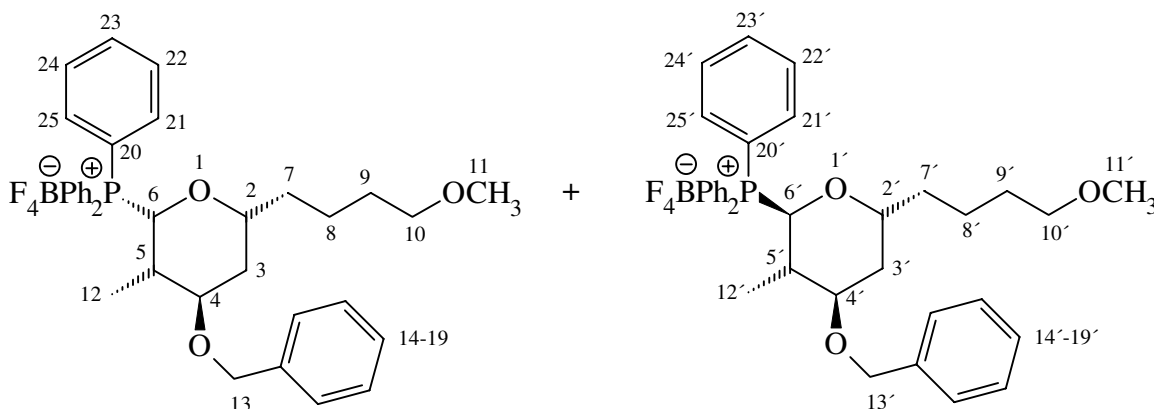
IR (KBr): 2932, 2868, 1440, 1112, 1060

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.98-7.62 (m, 15H, Ph_3P), 7.39-7.16 (m, 5H, H-19, H-18, H-17, H-16, H-15), 5.9 (dt, $J = 3, 10$ Hz, 1H, H-6), 4.62 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-13), 4.33 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-13), 4.03-3.84 (m, 2H, H-4, H-2), 3.43-3.17 (m, 5H, H-11, H-10), 2.34-2.15 (m, 1H, H-5), 2.13-1.98 (m, 1H, H-5), 1.97-1.83 (m, 1H, H-3), 1.71-1.17 (m, 6H, H-9, H-8, H-7), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.56 (C-20), 138.09 (C-14), 135.18 (C-23), 134.61 (C-25, C-21), 134.52 (C-25', C-21'), 133.84 (C-24, C-22), 133.75 (C-24', C-22'), 130.72 (C-17), 130.69 (C-17'), 130.36 (C-19, C-15), 130.24 (C-19', C-15'), 128.53 (C-18, C-16), 128.29 (C-18', C-16'), 81.98 (d, $J = 6$ Hz, C-2), 75.43 (d, $J = 6$ Hz, C-6), 74.02 (C-4), 72.44 (C-13), 72.2 (C-10), 71.98 (C-13'), 58.42 (C-11), 40.64 (C-3), 32.41 (C-7), 31.32 (C-5), 28.85 (C-9), 22.98 (C-8), 13.74 (C-12)

FAB-MS: 553 ($\text{M}^+ - \text{BF}_4$, 91), 445 (32), 289 (7), 263 (37), 262 (Ph_3P , 34), 183 (16), 133 (100)

2-Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat-3-methyl-4-benzyloxy-6-(4-methoxy-butyl)-tetrahydropyran **139 b**



Die Umsetzung erfolgt analog zum anderen Strukturisomer.

Es werden 50 mg Methylether (-)-**138 b** (0.16 mmol) mit 54.2 mg Ph_3PHBF_4 (0.16 mmol) in 2ml CH_3CN zur Reaktion gebracht. Diesmal reagiert das Edukt innerhalb von einer Stunde ab.

Ausbeute: 71.9 mg (0.11 mmol), 70%, weißer Kristallschaum, Smp.: 61°C
 $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{BF}_4\text{P}$ [640.5061]

IR (KBr): 2928, 1652, 1484, 1436, 1164, 1108, 1084, 1060

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz)
 7.95-7.5 (m, 15H, Ph_3P), 7.31-7.14 (m, 5H, H-19, H-18, H-17, H-16, H-15), 6.45 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H-6), 4.98-4.73 (m, 2H, H-13), 4.15-3.91 (m, 2H, H-4, H-2), 3.35-3.1 (m, 5H, H-11, H-10), 2.48-2.04 (m, 1H, H-5), 1.98-1.69 (m, 2H, H-3), 1.67-1.02 (m, 6H, H-9, H-8, H-7), 0.83 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz)
 138.1 (C-14), 135.71 (C-20), 135.04 (C-23), 134 (C-19, C-15), 133.92 (C-25, C-21), 130.8 (C-17), 130.68 (C-24, C-22), 130.63 (C-24', C-22'), 128.53 (C-18, C-16), 127.69 (C-18', C-16'), 68 (C-2), 76.74 (C-6), 72.51 (C-10), 72.34 (C-13), 71.1 (C-4), 70.48 (C-4'), 58.52 (C-11), 34.71 (C-7), 34.39 (C-3), 30.65 (C-5), 29.26 (C-9), 21.5 (C-8), 19.27 (C-12)

FAB-MS: 553 ($\text{M}^+ - \text{BF}_4$, 75), 459 (20), 445 (100), 262 (Ph_3P , 68), 183 (40), 151 (36), 133 (19)

III. *Curriculum vitae*

Persönliche Daten

Name: Jens Treu
Geburtstag und -ort: 21.04. 1967 in Bremervörde
Familienstand: verheiratet
Eltern: Dörte Treu, geb. Kerst und Wilfried Treu

Schulbildung

1973 - 1978 Grund- und Hauptschule Bremervörde Mitte
1978 - 1980 Orientierungsstufe in Bremervörde
1980 - 1987 Gymnasium in Bremervörde, Abschluß: Abitur

Wehrdienst

07. 1987 - 09. 1988 Nachschubbataillon 7/3 in Stade

Studium

10. 1988 Studiengang Chemie-Diplom an der Universität Hannover
04. 1991 Diplom-Vorprüfung
11. 1993 Diplom-Hauptprüfung
06. 1994 Abgabe der Diplomarbeit bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover Thema der Diplomarbeit: "Intensitätsuntersuchungen der Nitrilbande von Norbornencyanomethylestern im IR-Spektrum"

Promotion

09. 1994 - 06. 1997 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
06.1995 - 09. 1997 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

Veröffentlichung

11.07. 1997 Chelation-Controlled Reduction of α -Methylated 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones with Samarium Diiodide. Diastereoselektive Preparation of Secondary Alcohols, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4650